



DEUTSCHES  
PATENTAMT

②① Aktenzeichen: P 34 02 304.6  
②② Anmeldetag: 24. 1. 84  
②③ Offenlegungstag: 26. 7. 84

DE 3402304 A1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①

24.01.83 JP P9598-83 24.01.83 JP P9599-83  
14.02.83 JP P21555-83 18.04.83 JP P68161-83

⑦① Anmelder:

Olympus Optical Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

⑦④ Vertreter:

Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Frhr. von Pechmann, E.,  
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.; Goetz,  
R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing., Pat.-Anw., 8000  
München

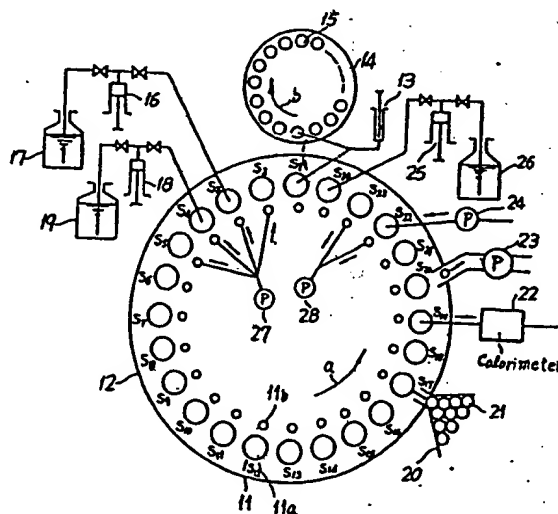
⑦② Erfinder:

Takekawa, Hiroshi; Yamada, Takashi, Sagamihara,  
Kanagawa, JP

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren, Gerät und Gefäß zur immunologischen Analyse von Substanzen

Ein automatisches chemisches Analysiergerät zum Messen gegebener Substanzen in Proben gemäß dem Enzymimmunotest weist einen Drehteller (12) auf, der mit einer gegebenen Teilung intermittierend drehbar ist und eine Anzahl von Reaktionsgefäßen (Röhrchen 11) hält, die in gleichmäßigen Abständen längs des Umfangs des Drehtellers so angeordnet sind, daß sie eine kreisförmige Reaktionsbahn bestimmen. Dabei ist vorgesehen: eine Trägerzufuhrvorrichtung (20), die den Reaktionsgefäßen an einer gegebenen Station (S<sub>17</sub>) längs der Reaktionsbahn einzeln nacheinander jeweils einen Träger (21) zuführt, an dem ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert ist; eine Probenabgabevorrichtung (13), mittels der gegebene Mengen von Proben an einer gegebenen Station (S<sub>1</sub>) längs der Reaktionsbahn in die Reaktionsgefäße gefüllt werden; eine Spülvorrichtung (Pumpe 24) zum Spülen der Reaktionsgefäße und der darin enthaltenen Träger zwecks B-F-Trennung; eine Farbreagensabgabevorrichtung (18), mittels der gegebene Mengen eines Farbreagens (19) zur Schaffung von Prüflüssigkeiten in Reaktionsgefäße gefüllt werden; ein Kolorimeter (22) zur Photometrie der Prüflüssigkeiten; und eine Trägerabfuhrvorrichtung (Pumpe 23), mittels der Träger aus den Reaktionsgefäßen entfernt werden. Für die jeweiligen Proben wird ein Reaktionsgefäß mehrmals durch die Spülvorrichtung geleitet, um mehrere Spülvorgänge einschließlich der B-F-Trennung durchzuführen.



DE 3402304 A1

1A-57 983  
Olympus Optical  
Company Limited,  
Tokyo, Japan

D-8000 MÜNCHEN 90  
SCHWEIGERSTRASSE 2  
TELEFON: (089) 66 20 51  
TELEGRAMM: PROTECTPATENT  
TELEX: 524 070

# Patentansprüche

1. Verfahren zur automatischen immunologischen Analyse gegebener Substanzen in Proben, dadurch gekennzeichnet, daß eine Anzahl von Reaktionsgefäßen, die Träger enthalten, an denen ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert ist, oder eine Anzahl von Reaktionsgefäßen, an denen mindestens an einem Teil ihrer Innenwand ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert ist, längs einer Reaktionsbahn transportiert wird;
  - daß zum Auslösen einer Antigen-Antikörper-Reaktion Proben und markierte Reagenzien in die Reaktionsgefäße abgegeben werden;
  - daß durch Trennen des mit Trägern oder Reaktionsgefäßen verbundenen Antigens oder Antikörpers von freien Antigenen oder Antikörpern durch Spülung eine B-F-Trennung bewirkt wird;
  - daß die gegebenen Substanzen in den Proben mit Hilfe markierender Substanzen des markierten Reagens gemessen werden; und
  - daß die Träger oder Reaktionsgefäße aus der Reaktionsbahn entfernt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Reaktionsgefäß während einer Analyse entsprechender Proben mehrmals an der gleichen Spülstation vorbeigeschaltet wird, wobei mittels der gleichen Spülvorrichtung mindestens zwei Spülungen einschließlich der B-F-Trennung bewirkt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsgefäße längs einer endlosen Reaktionsbahn transportiert werden.
4. Verfahren nach Anspruch 3,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsgefäße längs einer kreisförmigen Reaktionsbahn transportiert werden, die von einem intermittierend mit einer gegebenen Periode drehbaren Drehteller gebildet wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Träger einzeln nacheinander in die Reaktionsgefäße abgegeben werden und daß die Reaktionsgefäße nach der immunologischen Messung und Entfernung der Träger zur Vorbereitung der nächsten Analyse gespült werden.
6. Verfahren nach Anspruch 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß während einer ersten Umdrehung des Drehtellers nach der Eingabe eines Trägers in ein Reaktionsgefäß dem Reaktionsgefäß zur Veranlassung einer ersten A.A.R. eine Probe zugeführt wird, daß während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers das Reaktionsgefäß und der Träger unter Veranlassung einer ersten B-F-Trennung gespült wird und daß dann ein mit Enzym markiertes Reagens zur Auslösung einer zweiten A.A.R. in das Reaktionsgefäß abgegeben wird, daß während einer dritten Umdrehung des Drehtellers das Reaktionsgefäß und der Träger unter Veranlassung einer zweiten B-F-Trennung gespült wird, und daß dann ein Farbreagens einschließlich eines Enzymsubstrats unter Schaffung einer Prüf Flüssigkeit in das Reaktionsgefäß abgegeben wird, und daß während einer vierten Umdrehung des Drehtellers die Prüf Flüssigkeit einer Farbmessung unterzogen, der Träger entfernt und das Reaktionsgefäß gespült wird.

7. Verfahren nach Anspruch 6,

dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgefäß und der Träger nach der Abgabe des Trägers in das Reaktionsgefäß aber vor der Abgabe der Probe in das Reaktionsgefäß gespült wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7,

dadurch gekennzeichnet, daß vor der Abgabe des Trägers in das Reaktionsgefäß eine Pufferlösung in das Reaktionsgefäß gefüllt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 6,

dadurch gekennzeichnet, daß die Zufuhr und Abfuhr eines Trägers, die Abgabe einer Probe und eines Reagens und die Farbmessung jeweils einmal durchgeführt wird, wenn der Drehteller um drei Teilungen gedreht wird.

10. Verfahren nach Anspruch 9,

dadurch gekennzeichnet, daß das Spülen jedesmal durchgeführt wird, wenn der Drehteller um eine Teilung gedreht wird.

11. Verfahren nach Anspruch 9,

dadurch gekennzeichnet, daß das Spülen an einer von drei verschiedenen Spülstationen jedesmal durchgeführt wird, wenn der Drehteller um drei Teilungen gedreht wird.

12. Verfahren nach Anspruch 6,

dadurch gekennzeichnet, daß an dem Drehteller drei Reihen von Reaktionsgefäßen konzentrisch angeordnet werden und daß die Zufuhr und Abfuhr des Trägers, die Abgabe der Probe und der Reagenzien und die Farbmessung an jeweils einem Reaktionsgefäß immer dann vorgenommen wird, wenn der Drehteller um eine Teilung gedreht wird, und daß das Spülen gleichzeitig an drei Reaktionsgefäßen in den drei Reihen durchgeführt wird.



13. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß während einer ersten Umdrehung des Drehtellers ein Träger in ein Reaktionsgefäß eingegeben wird und daß dann eine Probe und ein mit Enzym markiertes Reagens zur Auslösung einer A.A.R. in das Reaktionsgefäß abgegeben wird; daß während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers das Reaktionsgefäß und der Träger unter Veranlassung einer B-F-Trennung gespült wird und daß dann ein Farb-reagens unter Schaffung einer Prüfflüssigkeit in das Reaktionsgefäß abgegeben wird; und daß während einer dritten Umdrehung des Drehtellers die Prüfflüssigkeit einer Farbmessung unterzogen, der Träger entfernt und das Reaktionsgefäß gespült wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgefäß und der Träger nach der Zufuhr des Trägers aber vor der Abgabe der Probe und des Reagens gespült wird.
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Zufuhr des Trägers unmittelbar nach der Abfuhr eines Trägers aber vor dem Spülen bewirkt wird.
16. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsgefäße längs einer endlosen Reaktionsbahn transportiert werden, die von einem Endlosriemen gebildet wird, der mit einer gegebenen Teilung in einer vertikalen Ebene intermittierend in Umdrehung versetzt wird.
17. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Vielzahl von Flüssigkeiten einschließlich eines Reagens und einer Pufferlösung mittels einer einzigen Abgabevorrichtung in die Reaktionsgefäße abgegeben werden.

18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß mittels der einzigen Abgabevorrichtung Pufferlösung, ein mit Enzym markiertes Reagens und ein Farbreagens selektiv in die Reaktionsgefäße abgegeben wird.

19. Verfahren nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Abgabevorrichtung jedesmal gespült wird, wenn eine andere als die gerade abgegebene Flüssigkeit abgegeben werden soll.

20. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionsgefäße in Form von Küvetten, an denen der gegebene Antikörper oder das gegebene Antigen fixiert ist, der Reihe nach Küvettenhaltern zugeführt werden, die längs des Umfangs des Drehtellers vorgesehen sind, und daß die Küvette nach der Farbmessung von dem Drehteller entfernt wird.

21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß während einer ersten Umdrehung des Drehtellers nach der Aufgabe einer Küvette auf den Drehteller eine Probe in die Küvette abgegeben wird, die eine erste A.A.R. hervorruft; daß während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers die Küvette unter Veranlassung einer ersten B-F-Trennung gespült wird und daß dann unter Veranlassung einer zweiten A.A.R. der Küvette ein mit Enzym markiertes Reagens zugeführt wird; daß während einer dritten Umdrehung des Drehtellers die Küvette zur Veranlassung einer zweiten B-F-Trennung gespült wird, und daß dann ein Farbreagens einschließlich eines Enzymsubstrats unter Schaffung einer Prüf Flüssigkeit in die Küvette abgegeben wird; und daß während einer vierten Umdrehung des Drehtellers die Prüf Flüssigkeit einer Farbmessung unterzogen und die Küvette vom Drehteller entfernt wird.

22. Verfahren nach Anspruch 21,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Küvette nach  
der Aufgabe auf den Drehteller aber vor der Abgabe der Probe  
in die Küvette gespült wird.
23. Verfahren nach Anspruch 21,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Zufuhr und  
Abfuhr der Küvette, die Abgabe der Probe und des Reagens und  
die Farbmessung jedesmal vorgenommen wird, wenn der Drehteller  
um drei Teilungen gedreht wird.
24. Verfahren nach Anspruch 23,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Spülung jedes-  
mal vorgenommen wird, wenn der Drehteller um eine Teilung ge-  
dreht wird.
25. Verfahren nach Anspruch 23,  
dadurch gekennzeichnet, daß das Spülen an ei-  
ner von drei verschiedenen Spülstationen jedesmal vorgenommen  
wird, wenn der Drehteller um drei Teilungen gedreht wird.
26. Verfahren nach Anspruch 20,  
dadurch gekennzeichnet, daß während einer  
ersten Umdrehung des Drehtellers eine Küvette auf den Drehtel-  
ler aufgegeben wird und daß dann die Probe und ein mit Enzym  
markiertes Reagens zur Auslösung einer A.A.R. in die Küvette  
abgegeben wird; daß während einer zweiten Umdrehung des Dreh-  
tellers die Küvette gespült und eine B-F-Trennung bewirkt wird,  
und daß dann ein Farbreagens unter Schaffung einer Prüf Flüssig-  
keit in die Küvette abgegeben wird; und daß während einer drit-  
ten Umdrehung des Drehtellers die Prüf Flüssigkeit einer Farb-  
messung unterzogen und die Küvette vom Drehteller entfernt  
wird.
27. Verfahren nach Anspruch 26,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Küvette nach

der Aufgabe der Küvette auf den Drehteller aber vor der Abgabe der Probe und des Reagens gespült wird.

28. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufgabe der Küvette unmittelbar nach dem Entfernen einer Küvette aber vor dem Spülen vorgenommen wird.

29. Automatisches Analysiergerät zur immunologischen Analyse gegebener Substanzen in Proben, gekennzeichnet durch

- eine Einrichtung für den Transport einer Anzahl von Reaktionsgefäßen längs einer gegebenen Reaktionsbahn;
- eine Einrichtung für die Zufuhr von Trägern zu den Reaktionsgefäßen an einer gegebenen Station ( $S_{20}$ ) längs der Reaktionsbahn, wobei an den Trägern (21) ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert ist;
- eine Einrichtung für die Zufuhr gegebener Mengen von Proben zu den Reaktionsgefäßen an einer gegebenen Station ( $S_1$ ) der Reaktionsbahn;
- eine Einrichtung für die Abgabe gegebener Mengen eines markierten Reagens in die Reaktionsgefäße an gegebenen Stationen ( $S_3, S_4$ ) der Reaktionsbahn;
- eine Einrichtung für das Spülen der Reaktionsgefäße und Träger und für die B-F-Trennung zur Trennen der an die Träger gebundenen Antigene oder Antikörper von freien Antigenen oder Antikörpern;
- eine Einrichtung für das Messen der gegebenen Substanzen in den Proben mit Hilfe von Markierungssubstanzen des markierten Reagens; und
- eine Einrichtung für die Abfuhr der Träger aus der Reaktionsbahn.

30. Analysiergerät nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung

für den Transport der Reaktionsgefäße einen Drehteller (12; 71; 112; 131; 211; 312) aufweist, der mit einer gegebenen Teilung intermittierend unter Schaffung einer kreisförmigen Reaktionsbahn drehbar angeordnet ist.

31. Analysiergerät nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß zur Abgabe einer Pufferlösung in die Reaktionsgefäße eine Pufferlösungsabgabevorrichtung (25; 75) vorgesehen ist, und daß zur Abgabe eines Farbreagens (19) in die Reaktionsgefäße eine Reagensabgabevorrichtung (18) vorgesehen ist.

32. Analysiergerät nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung (Pumpe 27) vorgesehen ist, mittels der die Flüssigkeiten in den Reaktionsgefäßen rührbar sind.

33. Analysiergerät nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung zur Abgabe der Probe eine Probenzustelleinrichtung (14; 41; 78; 114; 224; 314) aufweist, die eine Anzahl von Proben abstützt, welche nacheinander an einer Probenabsaugstation vorbeischaltbar sind, sowie eine Abgabevorrichtung, mittels der eine gegebene Menge einer Probe an der Probenabsaugstation in ein Reaktionsgefäß füllbar ist.

34. Analysiergerät nach Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgefäß die Form eines U-förmigen Röhrchens (11; 111) hat, welches einen großen Öffnungsbereich (11a, 111a) und einen kleinen Öffnungsbereich (11b, 111b) hat, und daß der Träger (21; 123) durch den großen Öffnungsbereich in das Röhrchen eingebbar und aus demselben entfernbar ist, während die Flüssigkeiten durch den kleinen Öffnungsbereich aus dem U-förmigen Röhrchen entfernbar sind.

35. Analysiergerät nach Anspruch 34,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung  
zum Aufrühren eine Luftpumpe (27) aufweist, mittels der Luft-  
ströme durch den kleinen Öffnungsbereich (11b; 111b) durch  
das Röhrchen blasbar sind.

36. Analysiergerät nach Anspruch 29,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Spüleinrich-  
tung eine Pumpe (24) zur Zufuhr von Spülflüssigkeit zu dem  
Reaktionsgefäß sowie eine Pumpe (28) für die Entfernung der  
Spülflüssigkeit aufweist, mittels der die Spülflüssigkeit aus  
dem Reaktionsgefäß absaugbar ist.

37. Analysiergerät nach Anspruch 29,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Trägerabfuhr-  
einrichtung eine Pumpe (23) aufweist, mittels der der Träger  
(21) aus dem Reaktionsgefäß saugbar ist.

38. Analysiergerät nach Anspruch 29,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung  
einen Kolorimeter (22; 66; 124; 143) mit einer Lichtquelle,  
einem Detektor und einer Strömungszelle sowie eine Pumpe für  
die Zufuhr von Flüssigkeiten aus den Reaktionsgefäßen zu der  
Strömungszelle aufweist.

39. Analysiergerät nach Anspruch 31,  
dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung  
zur Abgabe des markierten Reagens, die Einrichtung zur Abgabe  
der Pufferlösung und die Einrichtung zur Abgabe des Farbreagens  
eine gemeinsame Flüssigkeitsabgabevorrichtung (329) aufweisen.

40. Automatisches Analysiergerät zur immunologischen Ana-  
lyse gegebener Substanzen in Proben,  
gekennzeichnet durch

- eine Einrichtung für den Transport einer Anzahl von Reaktionsgefäßen längs einer gegebenen Reaktionsbahn, wobei mindestens an einem Teil der Innenwand der Reaktionsgefäße ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert ist;
- eine Einrichtung für die Zufuhr gegebener Mengen von Proben in die Reaktionsgefäße an einer gegebenen Station der Reaktionsbahn;
- eine Einrichtung für die Abgabe gegebener Mengen eines markierten Reagens in die Reaktionsgefäße an einer gegebenen Station der Reaktionsbahn;
- eine Einrichtung, mittels der die Reaktionsgefäße gespült werden und eine B-F-Trennung zur Trennung von an die Innenwände der Reaktionsgefäße gebundenen Antigenen oder Antikörpern von freien Antigenen oder Antikörpern bewirkt wird;
- eine Einrichtung, mittels der die gegebenen Substanzen in den Proben mit Hilfe von der Markierung dienenden Substanzen des markierten Reagens meßbar sind; und
- eine Einrichtung zur Abfuhr der Reaktionsgefäße aus der Reaktionsbahn.

41. Analysiergerät nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung für den Transport der Reaktionsgefäße einen Drehteller (211) aufweist, der intermittierend mit einer gegebenen Teilung unter Schaffung einer kreisförmigen Reaktionsbahn drehbar angeordnet ist und längs dessen Umfang eine Anzahl von Reaktionsgefäßhaltern (213) in gleichmäßigen Abständen vorgesehen ist, und daß eine Reaktionsgefäßzufuhrvorrichtung (215) vorgesehen ist, die den Reaktionsgefäßhaltern selbsttätig Reaktionsgefäße zuführt.

42. Analysiergerät nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, daß eine Einrichtung für die Abgabe gegebener Mengen einer Pufferlösung in die Reaktionsgefäße und eine Einrichtung für die Abgabe gegebener Men-

gen eines Farbreagens in die Reaktionsgefäße vorgesehen ist.

43. Analysiergerät nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Einrichtung zur Probenabgabe eine Probenzustelleinrichtung (224), die eine Anzahl von Proben abstützt, welche nacheinander an einer Probenabsaugstation vorteilschaltbar sind, sowie eine Abgabevorrichtung aufweist, mittels der eine gegebene Menge einer Probe an der Probenabsaugstation in ein Reaktionsgefäß abgebar ist.

44. Analysiergerät nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Spüleinrichtung eine Spülflüssigkeitszufuhrpumpe zur Abgabe einer Spülflüssigkeit in das Reaktionsgefäß und eine Spülflüssigkeitsentfernungspumpe zum Absaugen der Spülflüssigkeit aus dem Reaktionsgefäß aufweist.

45. Analysiergerät nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung einen Kolorimeter (228) mit einer Licht zu dem Reaktionsgefäß (Küvette 212) abgebenden Lichtquelle (228a) und einem Detektor (228f) aufweist, der vom Reaktionsgefäß durchgelassenes Licht empfängt.

46. Reaktionsgefäß zur Verwendung bei der immunologischen Analyse gegebener Substanzen in Proben mit Hilfe eines an einer festen Substanz fixierten gegebenen Antikörpers oder Antigens und eines markierten Reagens, bei dem der Antikörper oder das Antigen mit einer gegebenen Substanz markiert ist, wobei Reaktionsgefäße einer Reaktionsbahn zugeführt werden, Proben und Reagens in die Reaktionsgefäße abgegeben werden, die Reaktionsgefäße unter Veranlassung einer B-F-Trennung gespült werden, die gegebenen Substanzen in den Proben mit Hilfe des markierten Reagens gemessen werden und die Reaktionsgefäße aus der Reaktionsbahn entfernt werden, gekennzeichnet durch einen Hauptkörper mit einer



Öffnung (212a) in der Oberseite und mit einer gegebenen Antikörper- oder Antigenschicht, die mindestens an einem Teil der Innenwand des Hauptkörpers fixiert ist.

47. Reaktionsgefäß nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, daß der Hauptkörper eine erste und zweite Hauptwand (212b, 212c) aufweist, die parallel zueinander angeordnet sind, sowie eine erste und zweite Seitenwand (212d, 212e), die zwischen der ersten und zweiten Hauptwand an deren Seitenkanten parallel zueinander angeordnet sind, einen Boden (212f), der zwischen der ersten und zweiten Hauptwand und den Seitenwänden an deren Bodenkanten angeordnet ist, und ein Eingangs- und Ausgangsfenster (212h, 212i), die in der ersten bzw. zweiten Seitenwand parallel zueinander vorgesehen und gegenüber den Seitenwänden und den Seitenkanten der Hauptwände nach innen versetzt sind.

48. Reaktionsgefäß nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, daß in mindestens einer der Hauptwände (212b) ein T-förmiger Vorsprung (212g) ausgebildet ist.

49. Reaktionsgefäß nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Innenfläche des Bodens (212f) halbzyklindrisch gestaltet ist.

50. Reaktionsgefäß nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Hauptwände (212b, 212c), die Seitenwände (212d, 212e), der Boden (212f) sowie das Eingangs- und Ausgangsfenster (212h, 212i) einstückig mittels einer Form aus einem transparenten Kunststoff hergestellt sind.

51. Reaktionsgefäß nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, daß das Eingangs- und

24.01.84

- 13 -

Ausgangsfenster (212h, 212i) von der Antikörper- oder Antigen-  
schicht frei ist.

PATENTANWÄLTE

WUESTHOFF-v. PECHMANN-BEHRENS-GÖETZ

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

14

3402304

DR. ING. FRANZ WUESTHOFF

DR. PHIL. PRED A WUESTHOFF (1927-1956)

DIPL.-ING. GERHARD PULS (1952-1971)

DIPL.-CHEM. DR. E. FREIHEER VON PECHMANN

DR.-ING. DIETER BEHRENS

DIPL.-ING.; DIPL.-WIRTSCH.-ING. RUPERT GOETZ

1A-57 983

Olympus Optical  
Company Limited,  
Tokyo, Japan

D-8000 MÜNCHEN 90  
SCHWEIGERSTRASSE 2

TELEFON: (089) 66 20 51

TELEGRAMM: PROTECTPATENT

TELEX: 524 070

## Verfahren, Gerät und Gefäß zur immunologischen Analyse von Substanzen

Die Erfindung bezieht sich allgemein auf die Immunanalyse und betrifft insbesondere ein Verfahren, ein Analysiergerät und ein Reaktionsgefäß für die automatische Analyse von in Proben enthaltenen, gegebenen Substanzen aufgrund einer immunologischen Reaktion zwischen einem Antigen und einem Antikörper.

Aufgrund des Fortschritts in der medizinischen Behandlung können heutzutage äußerst kleine Mengen biologischer Substanzen in Proben analysiert werden. Das erleichtert die Frühdiagnose der verschiedensten Krankheiten. So können z.B. bösartige Tumoren,  $\alpha$ -Fetoprotein und karzinoembryonisches Antigen, Störungen der Hormonausscheidung, z.B. von Insulin und Thyroxin und immunologisches Fehlverhalten beispielsweise von Immunglobulin in einem frühen Stadium diagnostiziert werden. Ferner kann die Behandlung dieser Störungen und Krankheiten nachträglich zuverlässig überwacht werden. Darüber hinaus ermöglicht die Messung von Partialantigenen, wie niedermolekularem Hapten die Erstellung von Behandlungsplänen für medizinische Substanzen.

Viele biologische Substanzen werden dadurch immunologisch analysiert, daß eine Antigen-Antikörper-Reaktion (A.A.R.) hervorgerufen wird, wofür verschiedene Verfahren zur immunologischen Analyse entwickelt worden sind. So wird beispielsweise das Vorhandensein oder Nichvorhandensein von durch die A.A.R. hervor-

gerufener zusammengeballter, koagulierter Antigen-Antikörper-Komplexe durch die Agglutinationsmethode, die Präzipitationsmethode, durch Nephelometrie usw. festgestellt, um die gewünschten biologischen Substanzen zu bestimmen. Da jedoch bei diesen bekannten Verfahren die Empfindlichkeit gering ist, muß eine große Menge des Antigen-Antikörper-Komplexes benutzt werden, und es können nur qualitative oder quasi-quantitative Analysen vorgenommen werden. Um diesen Nachteil zu vermeiden, sind weitere Verfahren entwickelt worden, von denen bei einem vorgesehen ist, ein Antigen oder einen Antikörper an feine Kohlenstoff- oder Kunstharzteilchen zu binden, die dann der A.A.R. mit den zu bestimmenden biologischen Substanzen unterworfen werden, wobei die Substanzen im Agglutinationsverfahren oder mittels Nephelometrie festgestellt werden. Bei einem weiteren bekannten Verfahren werden Antigen-Antikörper-Komplexe mit hoher Empfindlichkeit durch die Benutzung von Antigenen oder Antikörpern festgestellt, die mit Markierungsmaterial, beispielsweise Radioisotopen, fluoreszierendem Material, lumineszierendem Material oder Enzymen markiert sind. Hinsichtlich der Empfindlichkeit ist das zuerst genannte Verfahren der zuletzt genannten Methode unterlegen, so daß man neuerdings vorwiegend das zuletzt genannte Verfahren mit Verwendung hochempfindlicher Markierungssubstanzen anwendet.

Analytische Methoden unter Verwendung von Markierungssubstanzen werden in folgende Gruppen unterteilt: Radioimmuntests unter Verwendung von Radioisotopen als Markierungsmaterial, Fluoreszenzimmuntests unter Verwendung von fluoreszierendem Markierungsmaterial und Enzymimmuntests unter Verwendung von Enzymen als Markierungsmaterial. Hiervon ist insbesondere der Enzymimmuntest weiterentwickelt worden, weil hierfür keine besondere Einrichtung und kein besonderes Meßverfahren erforderlich ist, sondern der Test ganz einfach unter Verwendung der üblichen Kolorimeter durchgeführt werden kann. Bei dem Enzymimmuntest wird ferner unterschieden nach homogenem Enzymimmuntest und

heterogenem Enzymimmunotest. Bei der homogenen Bestimmung wird die Schwankung der Aktivität des Markierungsenzyms aufgrund des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer immunologischen Reaktion unmittelbar gemessen, um die zu analysierenden Substanzen festzustellen. Bei der heterogenen Bestimmung werden unlösliche Träger, wie Glasperlchen oder Syntheseharzteilchen verwendet, an denen ein Antigen oder Antikörper fixiert wurde, die mit Enzym markierten Antigene oder Antikörper, die mit den an den Trägern fixierten Antikörpern oder Antigenen verbunden sind, und freie, mit Enzym markierte Antigene oder Antikörper, die nicht mit den Antikörpern oder Antigenen an den Trägern verbunden sind, durch eine Spülbehandlung voneinander getrennt, und dann die Aktivität des Markierungsenzyms festgestellt, um die Menge der zu analysierenden Substanzen zu messen. Aus Gründen der Einfachheit wird das Verfahren zum Trennen des gebundenen Antigens oder Antikörpers vom freien Antigen oder Antikörper als "B-F-Trennung" bezeichnet. Die homogene Analyse kann zwar in einfachen Verfahren durchgeführt werden, eignet sich aber nur zum Analysieren des niedermolekularen Haptens, also beispielsweise von medizinischen Substanzen aber nicht zum Analysieren hochmolekularer biologischer Substanzen. Im Gegensatz dazu ist die heterogene Analyse, obwohl sie ein Spülverfahren für die B-F-Trennung erfordert, für alle Arten von nieder- und hochmolekularen Substanzen geeignet. Deshalb wird neuerdings im allgemeinen der heterogene Enzymimmunotest angewandt.

Für den heterogenen Enzymimmunotest ist die sogenannte kompetitive, direkte Methode und die indirekte "Sandwich"-Methode entwickelt worden. Diese beiden Methoden sollen anhand von Fig. 1 und 2 näher erläutert werden.

In Fig. 1 sind die bei der direkten Methode angewandten, aufeinanderfolgenden Schritte gezeigt. Ein gegebenes Antigen oder ein gegebener Antikörper, der mit einer Antikörper- oder Anti-

gensubstanz 2 einer Probe reagiert, ist im voraus an der Außenfläche eines unlöslichen Trägers 1 fixiert worden. Zunächst erfolgt die A.A.R. zwischen dem am Träger 1 fixierten Antigen oder Antikörper und dem Antikörper oder Antigen 2 in der Probe sowie einem markierten Reagens 3, welches mit den gleichen Markierungssubstanzen zubereitet wurde, wie die zu analysierenden Antikörper- bzw. Antigensubstanzen 2, nämlich mit einem Enzym. Dann wird ein Spülverfahren durchgeführt, um die B-F-Trennung zwischen den durch die A.A.R. an den Träger 1 gebundenen Substanzen 2 und dem markierten Reagens 3 sowie freien Substanzen 2 und dem Reagens 3, die nicht an den Träger 1 gebunden sind, durchzuführen. Als nächstes wird ein Farbreagens hinzugefügt, welches selektiv mit dem Markierungsenzym reagiert, und die Reaktionsflüssigkeit wird kolorimetrisch gemessen, um die Enzymaktivität des zur Markierung benutzten Enzyms festzustellen.

In Fig. 2 sind die aufeinanderfolgenden Schritte für die Sandwich-Methode gezeigt. Hier wird ein unlöslicher Träger 5 verwendet, an welchem ein Antikörper oder Antigen fixiert ist, welches mit den in der zu untersuchenden Probe enthaltenen Antigen- oder Antikörpersubstanzen umsetzbar ist. Zunächst wird der Träger 5 mit einer Probe 6 gemischt, damit zwischen den Substanzen der Probe 6 und dem an den Träger 5 fixierten Antikörper oder Antigen die A.A.R. stattfinden kann. Dann wird die B-F-Trennung mittels des Spülverfahrens durchgeführt. Danach wird ein markiertes Reagens 7 hinzugefügt, um eine A.A.R. hervorzurufen. Das markierte Reagens wird dadurch zubereitet, daß es mit einer Enzymsubstanz markiert wird, die selektiv mit den zu analysierenden Substanzen der Probe 6 umsetzbar ist. Anschließend wird nach erneuter B-F-Trennung ein Farbreagens hinzugefügt, welches mit dem Markierungsenzym in dem markierten Reagens 7 umsetzbar ist, und die dadurch erhaltene Prüfflüssigkeit wird einer kolorimetrischen Messung unterzogen, um die Aktivität des Markierungsenzyms festzustellen.

Wie sich aus der vorstehenden Beschreibung ergibt, muß bei dem heterogenem Immuntest die B-F-Trennung bei der kompetitiven, direkten Methode einmal und bei der Sandwich-Methode zweimal während der Analyse der entsprechenden Probe durchgeführt werden. Wenn ein Reaktionsgefäß, in dem die A.A.R. erfolgt, wiederholt benutzt wird, muß außerdem bei Beendigung der Analyse jeder Probe und vor Beginn der Analyse der nächsten Probe ein Wasch- oder Spülvorgang vorgesehen sein. Wenn der Enzymimmuntest, der mindestens zwei Spülvorgänge, einschließlich der B-F-Trennung erfordert, automatisiert werden soll, müssen an verschiedenen Stellen getrennte Spülvorrichtungen vorgesehen sein. Dadurch besteht die Gefahr, daß das automatische Analysiergerät groß, kompliziert im Aufbau und teuer wird. Dieser Nachteil entsteht auch bei einem automatischen Analysiergerät, mit dem der Radioimmunotest und der Fluoreszenzimmunotest durchgeführt wird.

In der offengelegten japanischen Patentanmeldung 74 662/82 ist ein automatisches Enzymimmunoprüfgerät offenbart, bei dem zur B-F-Trennung ein Träger, an den ein Antigen-Antikörper-Komplex gebunden ist, von einem Reaktionsgefäß in ein anderes Reaktionsgefäß transportiert wird. Es liegt auf der Hand, daß eine derartige Analysiervorrichtung groß ist und eine besondere Einrichtung für den Transport des Trägers erforderlich macht. Ferner ist der Wirkungsgrad der Analyse gering, und es ist unmöglich, eine Anzahl von Proben rasch zu behandeln. In der offengelegten japanischen Patentanmeldung 124 254/82 ist ein automatisches Analysiergerät beschrieben, mit dem eine immunologische Analyse durchgeführt wird, wobei die B-F-Trennung durch Drehen eines Drehkörpers erfolgt, an dem Reaktionsgefäße angeordnet sind, die Träger enthalten. Da bei diesem Analysiergerät überschüssige Flüssigkeit durch die Zentrifugalkraft in alle Richtungen abgegeben wird, ist es mühsam, für diese abgegebene Flüssigkeit zu sorgen. Da außerdem die die Träger enthaltenden Reaktionsgefäße mehrfach verwendet werden, muß zwischen aufeinanderfolgenden Analysen eine Spezialbehandlung

erfolgen, damit das Antigen oder der Antikörper von den Trägern freigegeben wird.

Aufgabe der Erfindung ist es, die immunologische Analyse so zu gestalten, daß sie automatisch, stabil und wirksam auf einfache Weise und billig durchgeführt werden kann. Diese Aufgabe lösende Verfahren, Geräte und Gefäße sind mit ihren Ausgestaltungen in den Patentansprüchen gekennzeichnet.

Im folgenden ist die Erfindung mit weiteren vorteilhaften Einzelheiten anhand schematisch dargestellter Ausführungsbeispiele näher erläutert. In den Zeichnungen zeigt:

- Fig. 3 ein Schema eines Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung;
- Fig. 4A bis 4D Ansichten zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 3 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 5 und 6 Ansichten eines weiteren Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung;
- Fig. 7A bis 7C Ansichten zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 6 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 8 bis 10 Ansichten weiterer Ausführungsbeispiele automatischer Analysiergeräte gemäß der Erfindung;
- Fig. 11 eine Seitenansicht eines Ausführungsbeispiels einer Trägerzufuhrvorrichtung gemäß der Erfindung;
- Fig. 12 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung;
- Fig. 13A bis 13C Ansichten zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 12 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 14A bis 14I Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 12 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 15 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung;



- Fig. 16A bis 16H Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 15 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 17 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung;
- Fig. 18A bis 18I Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 17 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 19 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung;
- Fig. 20A bis 20I Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 19 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 21 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung;
- Fig. 22A bis 22C Ansichten zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 21 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 23A bis 23J Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 21 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 24 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung;
- Fig. 25A bis 25I Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des in Fig. 24 gezeigten Analysiergeräts;
- Fig. 26A bis 26C perspektivische bzw. geschnittene Ansichten eines Ausführungsbeispiels einer Küvette gemäß der Erfindung;
- Fig. 27 einen Schnitt durch eine Lichtmeßvorrichtung mit Verwendung der Küvette gemäß der Erfindung;
- Fig. 28 eine perspektivische Ansicht eines Ausführungsbeispiels eines Küvettenmagazins gemäß der Erfindung;
- Fig. 29 eine Draufsicht auf ein Ausführungsbeispiel einer selbsttätigen Küvettenbeschickungsvorrichtung gemäß der Erfindung;

Fig. 30 einen Querschnitt durch die Vorrichtung gemäß Fig. 29;  
Fig. 31 eine Ansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels eines  
automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest  
gemäß der Erfindung.

In Fig. 3 ist ein Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung schematisch dargestellt, mit dem die anhand von Fig. 2 erläuterte Sandwich-Methode durchgeführt wird. Hier ist eine einzige Reaktionsbahn vorgesehen, in der die Analyse für eine einzige Bestimmung erfolgt. Als Reaktionsgefäß dient ein U-förmiges Röhrchen 11 mit einem großen und einem kleinen Öffnungsbereich 11a bzw. 11b. Die U-förmigen Röhrchen 11 sind hier in einer Anzahl von vierundzwanzig längs des Umfangs eines Drehtellers 12 angeordnet, welcher in der durch Pfeil a angedeuteten Richtung intermittierend mit einer gegebenen Periode von beispielsweise 15 Sekunden gedreht wird, wobei die U-förmigen Röhrchen 11 in einen in Fig. 4 gezeigten Thermostaten 10 eintauchen. Die Stationen, an denen die U-förmigen Röhrchen 11 aufgrund der schrittweisen Drehbewegung des Drehtellers 12 anhalten, sind mit  $S_1$  bis  $S_{24}$  gekennzeichnet. Bei diesem Ausführungsbeispiel wird dem an der Station  $S_1$  angeordneten U-förmigen Röhrchen 11 mittels einer Probenabgabevorrichtung 13 aus einer Probenzubereitungs- oder Probenzustelleinrichtung 14 eine Probe aus demjenigen Probenbecher 15 zugeführt, der sich gerade an der Probenabsaugstation befindet. Die Probenzustelleinrichtung 14 enthält vierundzwanzig Probenbecher 15, die in gleichmäßigen Abständen voneinander längs einer Scheibe angeordnet sind, die synchronisiert mit der Drehbewegung des Drehtellers 12 in der durch Pfeil b angedeuteten Richtung drehbar ist.

In das an der Station  $S_3$  befindliche U-förmige Röhrchen 11 wird mittels einer Reagensabgabevorrichtung 16 ein den in den Proben enthaltenen, zu prüfenden Substanzen entsprechendes Enzymreagens 17 selektiv abgegeben.

In das an der Station  $S_4$  befindliche U-förmige Röhrchen 11 wird mit Hilfe einer Reagensabgabevorrichtung 18 ein Farb-reagens 19 gegossen.

Das U-förmige Röhrchen 11 erhält auch von einer Trägerzufuhrvorrichtung 20 einen Träger 21, z.B. ein Kunstharzteilchen oder ein Glasperlchen. Der Durchmesser des Trägers 21 ist kleiner als der Innendurchmesser des großen Öffnungsbereichs 11a des U-förmigen Röhrchens 11 aber größer als der Innendurchmesser des kleinen Öffnungsbereichs 11b. An der Außenfläche des Trägers 21 wurde zuvor ein Antikörper oder Antigen fixiert, welches die A.A.R. mit der Antigen- oder Antikörpersubstanz in der zu untersuchenden Probe hervorruft. Ferner werden die Träger 21 in der Trägerzufuhrvorrichtung 20 mit einer Pufferlösung benetzt. Die Reaktionsflüssigkeit in dem an der Station  $S_{19}$  befindlichen U-förmigen Röhrchen 11 wird in einen Farbmesser oder Kolorimeter 22 abgesaugt, und an der Station  $S_{20}$  wird der in dem U-förmigen Röhrchen 11 enthaltene Träger 21 mittels einer Trägerabfuhrvorrichtung 23 entfernt. An der Station  $S_{22}$  erhält das U-förmige Röhrchen 11 eine Spülflüssigkeit, z.B. Ionenaustauschwasser, Pufferlösung für die immunologische Analyse, physiologische Salzlösung usw. Dem an der Station  $S_{24}$  angeordneten U-förmigen Röhrchen 11 wird mittels einer Pufferlösungsabgabevorrichtung 25 selektiv eine Pufferlösung 26 zugeführt. An den Stationen  $S_2$  bis  $S_5$  kann an die kleinen Öffnungsbereiche 11b der U-förmigen Röhrchen 11 eine Pumpe 27 für Umwälzluft lösbar angeschlossen werden, und an den Stationen  $S_{22}$  und  $S_{23}$  kann zur Abfuhr eine Pumpe 28 lösbar an die kleinen Öffnungsbereiche 11b der U-förmigen Röhrchen 11 angeschlossen werden.

Der Betrieb des in Fig. 3 gezeigten automatischen Analysiergeräts soll anhand von Fig. 4A bis 4D näher erläutert werden.

Während einer ersten Umdrehung des Drehtellers 12 wird an der

Station  $S_{17}$  ein mit Pufferlösung benetzter Träger 21 dem U-förmigen Röhrchen 11 durch dessen großen Öffnungsbereich 11a zugeführt, wie Fig. 4A zeigt. An der Station  $S_{22}$  wird danach mittels einer für den Spülvorgang vorgesehenen Pumpe 24 intermittierend Spülflüssigkeit durch den großen Öffnungsbereich 11a wie eine Dusche in das U-förmige Röhrchen 11 eingesprüht und gleichzeitig durch den kleinen Öffnungsbereich 11b mittels der zur Abfuhr vorgesehenen Pumpe 28 Spülflüssigkeit aus dem Röhrchen 11 abgesaugt. Etwa noch verbliebene Spülflüssigkeit wird an der Station  $S_{23}$  mittels der Pumpe 28 aus dem Röhrchen 11 entfernt. So wird das U-förmige Röhrchen 11 gesäubert und gleichzeitig die am Träger 21 haftende Pufferlösung entfernt. Das gewährleistet, daß die von der Pufferlösungsabgabevorrichtung 25 zuzuführende Menge an Pufferlösung 26 einen gleichbleibenden Wert hat. Wie Fig. 4B zeigt, wird dann an der Station  $S_{24}$  eine gegebene Menge Pufferlösung 26 durch den großen Öffnungsbereich 11a mittels der Pufferlösungsabgabevorrichtung 25 in das U-förmige Röhrchen 11 eingefüllt. An der Station  $S_1$  wird eine gegebene Menge einer Probe mittels der Probenabgabevorrichtung 13 aus dem an der Probenabsaugstation der Probenzustelleinrichtung 14 befindlichen Probenbecher 15 durch den großen Öffnungsbereich 11a in das Röhrchen 11 abgegeben. An den Stationen  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $S_4$  und  $S_5$  erhält das U-förmige Röhrchen 11 durch seinen kleinen Öffnungsbereich 11b mittels der Pumpe 27 Luftströme, die die Pufferlösung und die Probe im Röhrchen 11 aufrühren. Auf diese Weise erfolgt eine erste A.A.R. Nach einmaliger Betätigung für die jeweiligen U-förmigen Röhrchen wird sowohl die Trägerzufuhrvorrichtung 20 als auch die Pufferlösungsabgabevorrichtung 25, die Probenabgabevorrichtung 13 und die Probenzustelleinrichtung 14 stillgesetzt.

Während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers 12 wird an der Station  $S_{22}$  die im Röhrchen 11 enthaltene Flüssigkeit mittels der Pumpe 28 durch den kleinen Öffnungsbereich 11b abgesaugt und gleichzeitig intermittierend Spülflüssigkeit mittels der Pumpe 24 durch den großen Öffnungsbereich 11a in

das Röhrchen eingefüllt. Die im Röhrchen verbliebene Spülflüssigkeit wird an den Stationen  $S_{22}$  und  $S_{23}$  abgeführt, wie Fig. 4B zeigt. Durch diese vollständige Spülung des U-förmigen Röhrchens 11 und des darin enthaltenen Trägers 21 wird eine erste B-F-Trennung erzielt. Dann wird an der Station  $S_3$  in das U-förmige Röhrchen 11 durch den großen Öffnungsbereich 11a mittels der Reagensabgabevorrichtung 16 eine gegebene Menge des mit Enzym markierten Reagens 17 eingefüllt, wie Fig. 4C zeigt. Das Reagens und der Träger werden an den Stationen  $S_3$ ,  $S_4$  und  $S_5$  mit Hilfe von durch den kleinen Öffnungsbereich 11b durch die Pumpe 27 zugeführten Luftströmen so stark gerührt, daß eine zweite A.A.R. stattfindet.

Während einer dritten Umdrehung des Drehtellers 12 wird an den Stationen  $S_{22}$  und  $S_{23}$  das U-förmige Röhrchen 11 und der Träger mittels der Pumpe 24 für den Spülvorgang und mittels der Pumpe 28 für die Abfuhr gespült, um eine zweite B-F-Trennung zu erzielen. Wie Fig. 4D zeigt, wird dann mittels der Reagensabgabevorrichtung 18 eine gegebene Menge Farbreagens 19, d.h. ein Enzymsubstratreagens in das U-förmige Röhrchen 11 abgegeben. Mittels der Pumpe 27, die Luft zuführt, wird das Farbreagens und der Träger aufgewirbelt, damit das Farbreagens 19 mit dem der Markierung dienenden Enzym des an den Träger 21 gebundenen, mit Enzym markierten Reagens 17 umgesetzt werden kann.

Bei einer vierten Umdrehung des Drehtellers 12 wird die im U-förmigen Röhrchen 11 enthaltene Reaktionsflüssigkeit an der Station  $S_{19}$  in den Kolorimeter 22 abgesaugt und einer Farbmessung unterzogen. Wie Fig. 4D zeigt, gehört zu dem Kolorimeter 22 eine Strömungszelle 22a, durch die die Reaktionsflüssigkeit fließt, und eine Lichtquelle 22b sowie ein Detektor 22c, die an entsprechenden Seiten der Strömungszelle 22a angeordnet sind. Von der Lichtquelle 22b ausgehendes Licht wird durch einen Interferenzfilter 22d in die Strömungszelle 22a projiziert und das von der Strömungszelle 22a durchgelassene Licht vom

Detektor 22c mittels eines Lichtleiters 22e empfangen.

An der Station  $S_{20}$  wird der Träger 21 durch den großen Öffnungsbereich 11a mittels der Trägerabfuhrvorrichtung 23 aus dem Röhrchen 11 abgesaugt. An der Station  $S_{22}$  erhält das Röhrchen 11 durch seinen großen Öffnungsbereich 11a Spülflüssigkeit wie aus einer Dusche, und diese Spülflüssigkeit wird durch den kleinen Öffnungsbereich 11b abgesaugt. Die in dem Röhrchen verbliebene Spülflüssigkeit wird dann an der Station  $S_{23}$  abgeführt. Auf diese Weise ist das U-förmige Röhrchen 11 für die nächste Zufuhr eines Trägers vorbereitet.

Da bei diesem Ausführungsbeispiel das U-förmige, der Reaktion dienende Röhrchen 11 wiederholt durch die Spülvorrichtung mit der dem Spülen dienenden Pumpe 24 und der zur Abfuhr vorgesehenen Pumpe 28 hindurchgeführt wird, um eine wiederholte Spülung einschließlich B-F-Trennung durchzuführen, erhält das ganze Analysiergerät geringe Größe und einen einfachen Aufbau.

Fig. 5 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts zum Durchführen des Enzymimmuntests gemäß der Erfindung. Für die dem Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 3 entsprechenden Teile sind die gleichen Bezugszeichen verwendet. Bei diesem Ausführungsbeispiel erhält das U-förmige Röhrchen 11 vor der Zufuhr eines Trägers 21 an der Station  $S_{16}$  mittels einer zweiten Pufferlösungsabgabevorrichtung 31 eine gegebene Menge einer Pufferlösung 32. Im übrigen entspricht der Aufbau und Betrieb dem vorhergehenden Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 3. Wenn die Pufferlösung 32 zuvor in das Röhrchen 11 abgegeben worden ist, kann der Träger 21 an der Station  $S_{17}$  dem Röhrchen mit minimaler Stoßwirkung zugeführt werden. Es sei noch erwähnt, daß es nicht nötig ist, die abgegebene Menge Pufferlösung 32 exakt zu steuern, da an der Station  $S_{22}$  eine

Spülung des U-förmigen Röhrchens 11 und des Trägers 21 vorgenommen wird.

Fig. 6 zeigt schematisch ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung, mit dem der Enzymimmunotest gemäß der kompetitiven oder direkten Methode durchgeführt wird. Auch hier sind dem Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 3 entsprechende Teile mit den gleichen Bezugszeichen versehen. Bei diesem Ausführungsbeispiel fehlt die Abgabe des Farbreagens an der Station  $S_4$  und das Mischen an der Station  $S_5$ . An der Station  $S_3$  wird anstelle des mit Enzym markierten Reagens eine gegebene Menge eines Farbreagens 36 mit Hilfe einer Reagensabgabevorrichtung 35 zugeführt, und an der Station  $S_{24}$  wird anstelle der Pufferlösung ein mit Enzym markiertes Reagens 38 mittels einer Abgabevorrichtung 37 für mit Enzym markiertes Reagens abgegeben. Dies mit Enzym markierte Reagens 38 wird so vorbereitet, daß die gleiche Substanz wie die in der zu analysierenden Probe mit Enzym markiert wird. Im übrigen entspricht der Aufbau dieses Analysiergeräts dem des in Fig. 3 gezeigten Ausführungsbeispiels.

Die Arbeitsweise des in Fig. 6 gezeigten automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest soll im einzelnen unter Bezugnahme auf Fig. 7A bis 7C erläutert werden.

Während der ersten Umdrehung des Drehteilers 12 wird an der Station  $S_{17}$  ein mit Pufferlösung benetzter Träger 21 mittels der Trägerzufuhrvorrichtung 20 in das U-förmige Röhrchen 11 gegeben, wie Fig. 7A zeigt. Danach wird an der Station  $S_{22}$  mittels der Pumpe 24 Spülflüssigkeit wie eine Dusche intermittierend in das Röhrchen 11 gefüllt, und die im Röhrchen 11 verbliebene Spülflüssigkeit wird an der Station  $S_{23}$  mittels der Pumpe 28 durch den kleinen Öffnungsbereich 11b des Röhrchens abgesaugt. Wie Fig. 7B zeigt, wird danach an der Station  $S_{24}$

eine gegebene Menge des mit Enzym markierten Reagens 38 mittels der Reagensabgabevorrichtung 37 durch den großen Öffnungsbereich 11a in das Röhrchen 11 abgegeben, und an der Station  $S_1$  wird dann eine gegebene Menge einer Probe aus einem Probenbecher 15 der Probenzustelleinrichtung 14 in das U-förmige Röhrchen 11 gefüllt. An den Stationen  $S_2$  bis  $S_4$  bläst die Pumpe 27 Luftströme vom kleinen Öffnungsbereich 11b zum großen Öffnungsbereich 11a durch das Röhrchen 11, um den Träger 21, das mit Enzym markierte Reagens 38 und die Probe miteinander zu vermischen, damit die A.A.R. stattfinden kann. Die Trägerzufuhrvorrichtung 20, die Reagensabgabevorrichtung 37, die Probenabgabevorrichtung 13 und die Probenzustelleinrichtung 14 werden stillgesetzt, nachdem sie einmal für die jeweiligen U-förmigen Röhrchen in Betrieb gesetzt worden sind.

Während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers 12 wird an der Station  $S_{22}$  die Reaktionsflüssigkeit aus dem U-förmigen Röhrchen 11 mittels der Pumpe 28 abgesaugt und gleichzeitig Spülflüssigkeit in das Röhrchen 11 eingegossen. Die im Röhrchen 11 verbliebene Spülflüssigkeit wird mittels der Pumpe 28 an den Stationen  $S_{22}$  und  $S_{23}$  abgesaugt, um eine B-F-Trennung zu erzielen.

Wie Fig. 7C zeigt, wird dann an der Station  $S_3$  eine gegebene Menge des Farbreagens 36 mittels der Reagensabgabevorrichtung 35 in das U-förmige Röhrchen 11 abgegeben. An den Stationen  $S_3$  und  $S_4$  werden mit Hilfe der Pumpe 27 Luftströme durch das Röhrchen geleitet, um den Träger 21 und das Farbreagens 36 aufzurühren, damit die Reaktion erfolgen kann.

Bei einer dritten Umdrehung des Drehtellers 12 wird an der Station  $S_{19}$  die umgesetzte Flüssigkeit aus dem U-förmigen Röhrchen 11 in die Strömungszelle des Kolorimeters 22 gesaugt und einer Farbmessung unterzogen. Danach wird an der Station  $S_{20}$  der im Röhrchen 11 enthaltene Träger 21 durch den großen Öffnungsbe-



reich 11a mittels der Trägerabfuhrvorrichtung 23 entfernt. An der Station  $S_{22}$  erhält das U-förmige Röhrchen 11 mittels der Pumpe 24 intermittierend eine Spülflüssigkeitsdusche, und gleichzeitig wird die Spülflüssigkeit mittels der Pumpe 28 durch den kleinen Öffnungsbereich 11b abgeführt. Die im Röhrchen 11 verbliebene Spülflüssigkeit wird mittels der Pumpe 28 an der Station  $S_{23}$  entfernt. So wird das U-förmige Röhrchen 11 zur Vorbereitung der Analyse einer weiteren Probe wirksam gespült.

Auch bei diesem Ausführungsbeispiel besteht die Reaktionsbahn aus einer Endlosbahn, und die U-förmigen Röhrchen 11 werden wiederholt durch die Spüleinrichtung geleitet, die zum Spülen die Pumpe 24 und zur Abfuhr die Pumpe 28 aufweist. Hierdurch wird mehrmals ein Spülvorgang einschließlich der B-F-Trennung durchgeführt. Das Analysiergerät kann also klein, einfach und preisgünstig gestaltet sein.

Bei den in Fig. 3, 5 und 6 gezeigten Ausführungsbeispielen entspricht die Anzahl der Probenbecher 15 in der Probenzustelleinrichtung 14 der Anzahl der vom Drehteller 12 abgestützten U-förmigen Röhrchen 11. Wenn also eine größere Anzahl von Proben analysiert werden soll als die Anzahl der in der Probenzustelleinrichtung 14 enthaltenen Probenbecher, muß nach Beendigung der Analyse der in der Probenzustelleinrichtung enthaltenen Proben ein neuer Satz Proben in die Probenzustelleinrichtung 14 eingegeben werden. Das erfordert eine mühselige und zeitraubende Arbeit von seiten der Bedienungsperson.

In Fig. 8 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung gezeigt, bei dem die zuvor erwähnten Nachteile nicht auftreten. Dies Ausführungsbeispiel unterscheidet sich von dem in Fig. 3 gezeigten Ausführungsbeispiel lediglich in der Trägerzufuhrstation und im Aufbau der Probenzustelleinrichtung 41.

Im einzelnen wird ein Träger 21 von der Trägerzufuhrvorrichtung 20 dem U-förmigen Röhrchen 11 an einer Station  $S_{21}$  zwischen der Trägerabgabestation  $S_{20}$  und der Spülstation  $S_{22}$  zugeführt. Die Probenzustelleinrichtung 41 kann eine Anzahl von Gestellen 43 enthalten, die jeweils eine Anzahl von Probenbechern 42 abstützen und der Reihe nach längs einer im wesentlichen U-förmigen Bahn transportiert werden, wobei aufeinanderfolgende Probenbecher 42 an der Probenabsaugstation vorbei weitergeschaltet werden.

Bei diesem Ausführungsbeispiel wird nach Abgabe der Proben in die U-förmigen Röhrchen 11 auf dem Drehteller 12 der Transport der Gestelle 43 in der Probenzustelleinrichtung 41 einmal unterbrochen. Wie schon im Zusammenhang mit Fig. 3 erläutert, erfolgt während mehrerer Umdrehungen des Drehtellers 12 zweimal eine B-F-Trennung, wird die Prüfflüssigkeit in den Kolorimeter 22 gesaugt, um eine Farbmessung vorzunehmen, der Träger 21 aus dem U-förmigen Röhrchen 11 entfernt und ein neuer Träger 21 in das Röhrchen 11 fallen gelassen und das Spülen sowie die Abgabe von Pufferlösung 26. Danach beginnt der Transport der Gestelle 43 in der Probenzustelleinrichtung 41 erneut, und es werden der Reihe nach vierundzwanzig Proben in aufeinanderfolgende vierundzwanzig U-förmige Röhrchen 11 auf dem Drehteller 12 eingefüllt.

Bei diesem Ausführungsbeispiel kann eine größere Anzahl von Probenbechern 42 in die Probenzustelleinrichtung 41 eingesetzt werden als es der Anzahl U-förmiger Röhrchen 11 entspricht. Das ermöglicht eine erhebliche Einsparung an Arbeit seitens der Bedienungsperson beim Einsetzen von Proben in die Probenzustelleinrichtung 41. Da die Trägerzufuhrstation  $S_{21}$  zwischen der Trägerabfuhrstation  $S_{20}$  und der Spülstation  $S_{22}$  vorgesehen ist, kann gleichzeitig mit dem Spülen von Trägern 21 das Spülen der zum Analysieren von Proben benutzten U-förmigen Röhrchen vorgenommen werden. Das erhöht die Bearbeitungsgeschwindigkeit im Vergleich zu den vorhergehenden Ausführungsbeispielen.

In Fig. 9 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung gezeigt, bei dem die Sandwich-Methode angewandt wird. Bei diesem Ausführungsbeispiel ist eine Anzahl von Reaktionsgefäßen 51 in Form von Teströhrchen in gleichmäßigen Abständen längs eines Endlosriemens 52 angeordnet, der mit gegebener Teilung in einer vertikalen Ebene mittels eines Paares von Antriebsrollen 53A und 53B intermittierend in Umdrehung versetzt wird.

Bei diesem Ausführungsbeispiel wird ein Träger, an dem ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert ist, einem Röhrchen 51 mittels einer Trägerzufuhrvorrichtung 54 zugeführt. Als nächstes erhält das Röhrchen 51 mittels einer Pufferlösungsabgabevorrichtung 55 eine gegebene Menge einer Pufferlösung 56. Dann wird eine gegebene Menge einer in einem Probenbecher 58 enthaltenen Probe mittels einer Probenabgabevorrichtung 57 in das Röhrchen 51 abgegeben, um die erste A.A.R. auszulösen, während das Röhrchen 51 in einen Thermostaten 59 eingetaucht ist. Die Trägerzufuhrvorrichtung 54, die Pufferlösungsabgabevorrichtung 55 und die Probenabgabevorrichtung 57 werden stillgesetzt, wenn die gegebene Anzahl von Verfahrensschritten entsprechend der Anzahl von Reaktionsröhrchen oder Proben beendet ist. Am Ende des Thermostaten 59 wird das Röhrchen 51 und der Träger 50 mittels einer Spülvorrichtung 60 gespült, um eine erste B-F-Trennung zu erzielen. Danach wird das Röhrchen 51 umgekippt, während der Träger 50 im Röhrchen verbleibt. Hierzu ist längs der Bewegungsbahn des Reaktionsröhrchens ein Glied 61 angeordnet, welches verhindert, daß der Träger 50 aus dem Röhrchen 51 herausfällt. Das Glied 61 kann beispielsweise in Form eines Siebes vorgesehen sein.

Während eines zweiten Umlaufs des Endlosriemens 52 wird mittels einer Reagensabgabevorrichtung 62 eine gegebene Menge ei-

nes mit Enzym markierten Reagens 63 in das Röhrchen 51 gefüllt, um eine zweite A.A.R. auszulösen, während das Röhrchen 51 durch den Thermostaten 59 hindurch transportiert wird. Danach werden Träger 50 und Röhrchen 51 mittels der Spülvorrichtung 60 gespült, um eine zweite B-F-Trennung zu erhalten. Bei einem dritten Umlauf des Endlosriemens 52 erhält das Röhrchen 51 mit Hilfe einer zweiten Reagensabgabevorrichtung 64 eine gegebene Menge eines Farbreagens 63. Wenn eine gegebene Reaktion beendet ist, wird die Prüfflüssigkeit aus dem Reaktionsröhrchen in einen Kolorimeter 66 abgesaugt und einer Farbmessung unterzogen. Anschließend wird das Röhrchen 51 mittels der Spülvorrichtung 60 erneut gewaschen, und dann kann der Träger 50 durch ein Schwenkgatter 68 aus dem Röhrchen 51 in einen Abfallbehälter 67 für Träger fallen.

Bei diesem Ausführungsbeispiel verläuft die endlose Reaktionsbahn in einer vertikalen Ebene, und die Vielzahl von Spülvorgängen einschließlich der B-F-Trennung wird mittels einer einzigen Spülvorrichtung 60 durchgeführt. Das ermöglicht die Konstruktion einer kleinen Vorrichtung, die einen einfachen Aufbau hat und geringe Kosten verursacht.

In Fig. 10 ist noch ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung schematisch gezeigt, mit dem drei Untersuchungen oder Bestimmungen an entsprechenden Proben mittels der Sandwich-Methode vorgenommen werden. Auf einem intermittierend in Richtung eines Pfeiles a drehbaren Drehteller 71 sind konzentrisch drei Reihen von Reaktionsgefäßen angeordnet, die jeweils vierundzwanzig Röhrchen 72 als Reaktionsgefäße enthalten. Wie Fig. 10 zeigt, sind die Röhrchen 72 radial angeordnet. Die aufeinanderfolgenden Untersuchungsschritte an den entsprechenden Röhrchen 72 sind die gleichen wie schon im Zusammenhang mit Fig. 3 erläutert, so daß hier nur kurz darauf hingewiesen wird. An einer Station S<sub>17</sub> werden in drei Röhrchen 72A, 72B und 72C, die jeweils zu einer Reihe gehören, mittels Trägerzufuhrvorrichtungen 73A, 73B

bzw. 73C drei Träger eingegeben. An einer Station  $S_{22}$  werden dann die Reaktionsgefäße mit den darin enthaltenen Trägern mittels einer Spülvorrichtung 74 gespült, die eine Zufuhr- und Absaugeinrichtung für Spülflüssigkeit aufweist. Danach werden an einer Station  $S_{24}$  mittels einer Pufferlösungsabgabevorrichtung 75 gegebene Mengen einer Pufferlösung 76 in drei Röhrchen 72A, 72B und 72C abgegeben. An einer Station  $S_1$  erhalten die drei Röhrchen 72A, 72B und 72C gegebene Mengen einer Probe aus einem in einer Probenzustelleinrichtung 78 enthaltenen Probenbecher 79, um eine erste A.A.R. zu erhalten. Es sei noch erwähnt, daß gegebene Antikörper oder Antigene entsprechend den in einer zu untersuchenden Probe enthaltenen Substanzen an den Trägern fixiert sind.

Während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers 71 werden die Reaktionsgefäße und Träger an der Station  $S_{22}$  mittels der Spülvorrichtung 74 gespült, um eine erste B-F-Trennung zu erreichen. Danach werden an der Station  $S_3$  mit Enzym markierte Reagenzien 81A, 81B und 81C entsprechend den drei vorzunehmenden Bestimmungen mittels Reagensabgabevorrichtungen 80A, 80B bzw. 80C in die Röhrchen 72A, 72B bzw. 72C abgegeben, damit eine zweite A.A.R. stattfinden kann.

Bei einer dritten Umdrehung des Drehtellers 71 werden die Reaktionsgefäße und Träger mittels der Spülvorrichtung 74 an der Station  $S_{22}$  gespült, um die zweite B-F-Trennung durchzuführen. Danach werden in die Röhrchen 72A, 72B und 72C mittels einer zweiten Reagensabgabevorrichtung 82 gegebene Mengen eines Farb-reagens 83 eingefüllt. Die in den Röhrchen 72A, 72B und 72C enthaltenen Prüflüssigkeiten werden dann zur Farbmessung in Kolorimeter 84A, 84B bzw. 84C abgesaugt. Schließlich werden an einer Station  $S_{20}$ , die in den Röhrchen 72A, 72B und 72C verbliebenen Träger mittels einer Trägerabfuhrvorrichtung 85 entfernt, und dann werden die Röhrchen 72A, 72B und 72C an der Station  $S_{22}$  mittels der Spülvorrichtung 74 zur Vorbereitung der

Analyse weiterer Proben gespült.

Da bei diesem Ausführungsbeispiel gleichzeitig eine Vielzahl von Untersuchungen an entsprechenden Proben vorgenommen werden kann, hat das Analysiergerät eine hohe Verarbeitungskapazität. Ferner werden die Reaktionsgefäße wiederholt an der Waschstation  $S_{22}$  schrittweise vorbeitransportiert, so daß nur eine einzige Spülvorrichtung 74 für mehrere Spülvorgänge einschließlich der B-F-Trennung nötig ist. Das macht das Analysiergerät klein und einfach bei hoher Bearbeitungskapazität.

In Fig. 11 ist ein Ausführungsbeispiel einer Trägerzufuhrvorrichtung seitlich schematisch dargestellt, aus der ein Träger in ein Reaktionsgefäß geworfen wird. Die Trägerzufuhrvorrichtung 91 weist einen Trichter 93 auf, in welchem eine Anzahl von Trägern 92 enthalten ist. An das untere Ende des Trichters 93 ist ein Ende eines Kanals 94 angeschlossen, der einen gekrümmten und einen linearen Abschnitt hat. Die Träger rollen unter Schwerkraft in den Kanal 94 hinunter und werden darin ausgerichtet. Am anderen Ende des Kanals 94 ist eine senkrechte Wand 95 angeordnet, die die horizontale Bewegung von Trägern begrenzt, und unten im Kanal 94 ist ein Auslaß 96 vorgesehen. In der Nähe dieses Auslasses 96 ist eine mit Öffnung 97 versehene Scheibe 98 drehbar angebracht. Durch entsprechendes Drehen dieser Scheibe 98 können die Träger 92 einzeln der Reihe nach durch den Auslaß 96 und die Öffnung 97 aus dem Kanal 94 abgegeben werden. Die Trägerzufuhrvorrichtung 91 gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist einfach, und die Träger 92 können einem Reaktionsgefäß 99 zwangsläufig einzeln zugeführt werden.

Fig. 12 zeigt ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung, mit dem die anhand von Fig. 2 erläuterte Sandwich-Methode durchgeführt wird. Bei diesem Ausführungsbeispiel sind als Reaktionsgefäße fünfundzwanzig U-förmige Röhrchen 111 vor-

gesehen, die jeweils einen großen Öffnungsbereich 111a und einen kleinen Öffnungsbereich 111b haben, wie in Fig. 13A und 13C gezeigt. Diese Röhrchen sind konzentrisch in gleichen Abständen auf einem Drehteller 112 angeordnet, welcher die U-förmigen Röhrchen 111 intermittierend in Richtung des Pfeiles a mit einer gegebenen Periode (z.B. 15 Sekunden) dreht, wobei die U-förmigen Röhrchen ständig in einen Thermostaten 110 eingetaucht sind, wie Fig. 13A bis 13C zeigen. Haltestellen für die U-förmigen Röhrchen 111, die durch die intermittierende Umdrehung des Drehtellers 112 bestimmt sind, sind mit  $S_1$  bis  $S_{25}$  gekennzeichnet. An der Station  $S_4$  wird die zu messende Probe dem jeweiligen U-förmigen Röhrchen 111 mittels einer Probenabgabevorrichtung 113 aus einem in einer Probenzustelleinrichtung 114 enthaltenen Probenbecher 115 zugeführt, der sich gerade an der vorherbestimmten Probenabsaugstation befindet. Als Probenzustelleinrichtung 114 können verschiedene Arten von Einrichtungen vorgesehen sein. Bei diesem Ausführungsbeispiel enthält die Probenzustelleinrichtung 114 eine Vielzahl von Gestellen 114a, die jeweils zehn Probenbecher aufweisen. Wie Fig. 12 zeigt, werden die in einer linken Säule in der Probenzustelleinrichtung 114 angeordneten Gestelle 114a der Reihe nach nach unten zur Probenabgabestation bewegt, während die in einer rechten Säule in der Probenzustelleinrichtung 114 angeordneten Gestelle 114a nach oben bewegt werden. Das an der Probenabgabestation befindliche Gestell 114a wird synchronisiert mit der Umdrehung des Drehtellers 112 in Richtung eines Pfeiles S intermittierend bewegt. Wenn der Probenabgabevorgang für alle Proben im Gestell 114a beendet ist, wird dies Gestell 114a zum unteren Ende der rechten Säule der Probenzustelleinrichtung 114 transportiert und dann das an der untersten Stelle der linken Säule angeordnete Gestell 114a zur Probenabgabestation gebracht. So können die zu messenden Proben der Reihe nach mit gegebenem Abstand der Probenabgabestation zugeführt werden.

An der Station  $S_1$  wird dem U-förmigen Röhrchen 111 mittels einer ersten Reagensabgabevorrichtung 116 ein erstes Reagens 117

wahlweise zugeführt. Als erstes Reagens 117 dient eine Pufferlösung. An der Station  $S_3$  wird mittels einer zweiten Reagensabgabevorrichtung 118 ein mit Enzym markiertes Reagens 119 entsprechend der in der Probe enthaltenen, zu messenden Substanz wahlweise zugeführt. An der Station  $S_2$  erhält das U-förmige Röhrchen 111 mittels einer dritten Reagensabgabevorrichtung 120 wahlweise ein Farbreagens 121. Ferner erhält das Röhrchen 111 durch den großen Öffnungsbereich 111a wahlweise mittels einer Trägerzufuhrvorrichtung 122 einen unlöslichen Träger aus Kunstharz, z.B. aus Kunststoff oder in Form eines Glasperlchens. Die Größe des Trägers 123 ist so bemessen, daß der große Öffnungsbereich 111a ihm leicht aufnimmt und abgibt, daß der Träger aber nicht in den kleinen Öffnungsbereich 111b gelangen kann. An der Oberfläche des Trägers 123 wird im voraus ein Antigen oder Antikörper fixiert, der mit der zu messenden Substanz in der Probe eine A.A.R. hervorruft. An der Station  $S_{20}$  wird die in dem U-förmigen Röhrchen 111 enthaltene Reaktionsflüssigkeit wahlweise in einen Kolorimeter 124 abgesaugt, und an der Station  $S_{23}$  wird der im Röhrchen 111 aufgenommene Träger 123 mittels einer Trägerabfuhrvorrichtung 125 wahlweise entfernt. An der Station  $S_{25}$  dient eine Spülvorrichtung 126 dazu, dem U-förmigen Röhrchen 111 Spülflüssigkeit, z.B. Ionenaustauschwasser, Pufferlösung für die Immunoanalyse und physiologische Salzlösung zuzuführen bzw. aus dem Röhrchen zu entfernen, um die B-F-Trennung zu erzielen und das Röhrchen 111 zu spülen.

Der Betrieb des in Fig. 12 gezeigten automatischen Analysiergeräts soll unter Hinweis auf Fig. 13A bis 13C und 14A bis 14I näher erläutert werden.

Da beim vorliegenden Ausführungsbeispiel die Sandwich-Methode angewandt wird, ist die Analyse jeder Probe mit drei Umdrehungen des Drehtellers 112 beendet. Das bedeutet, daß die B-F-



Trennung zweimal und der Spülvorgang des U-förmigen Röhrchens einmal vorgenommen wird, ehe die Analyse jeder einzelnen Probe beendet ist. Für jeweils drei Teilungen in der Umdrehungsbahn des Drehtellers 112 wird deshalb die Probenabgabe, die erste, zweite und dritte Reagensabgabe, die Trägerzufuhr und die Trägerabfuhr sowie das Absaugen in den Kolorimeter durchgeführt. Da der Spülvorgang vor Beendigung der Analyse an jeder Probe dreimal vorgenommen wird, muß bei jeder Teilung im Verlauf der Umdrehung des Drehtellers 112 ein Spülvorgang vorgesehen sein. Um die erwähnten Arbeitsschritte durchführen zu können, müssen außerdem  $3n+1$  oder  $3n+2$  U-förmige Röhrchen 111 auf dem Drehteller 112 vorgesehen sein, wobei  $n=1, 2, 3 \dots$ . Bei diesem Ausführungsbeispiel sind fünfundzwanzig Röhrchen 111 vorgesehen, so daß das Erfordernis von  $3n+1$  bei  $n=8$  erfüllt ist.

Im Verlauf der ersten Umdrehung des Drehtellers 112 wird zunächst, wie Fig. 13A zeigt, dem in der Station  $S_1$  befindlichen U-förmigen Röhrchen 111 durch den großen Öffnungsbereich 111a ein Träger 123 zugeführt (Fig. 14C). An der Station  $S_1$  wird außerdem eine vorherbestimmte Menge eines ersten Reagens 117 in Form der Pufferlösung mittels der ersten Reagensabgabevorrichtung 116 in das Röhrchen 111 abgegeben (Fig. 14D). Anschließend wird das Röhrchen 111 um drei Teilungen weitertransportiert und erhält an der Station  $S_4$  eine vorhergegebene Menge der Probe mittels der Probenabgabevorrichtung 113 (Fig. 14E). Mit diesem Probenabgabevorgang beginnt die A.A.R. Dann erreicht das Röhrchen 111 die Station  $S_{25}$  am Ende der ersten Umdrehung, und an dieser Station  $S_{25}$  wird mittels der Spülvorrichtung 126 das Röhrchen 111 gespült, um die erste B-F-Trennung durchzuführen (Fig. 14B). In Fig. 14B bis 14I sind die entsprechenden Betriebszeitpunkte für die jeweilige Probe schraffiert dargestellt.

Als nächstes wird im Verlauf der zweiten Umdrehung des Drehtellers 112 an der Station  $S_3$  eine vorherbestimmte Menge des

mit Enzym markierten Reagens 119 mittels der zweiten Reagensabgabevorrichtung 118 in das Röhrchen 111 eingefüllt, um die zweite Reaktion ingangzusetzen (Fig. 14F). An der letzten Station  $S_{25}$  im Verlauf der zweiten Umdrehung erfolgt die zweite B-F-Trennung mit Hilfe der Spülvorrichtung 126 (Fig. 14B).

Im Verlauf der dritten Umdrehung des Drehtellers 112 wird an der Station  $S_2$  eine vorherbestimmte Menge des Farbreagens 121 mittels der dritten Reagensabgabevorrichtung 120 in das Röhrchen 111 gefüllt, um die dritte Reaktion ingangzusetzen (Fig. 14G). Danach wird an der Station  $S_{20}$  die im Röhrchen 111 enthaltene Prüfflüssigkeit mittels einer im Kolorimeter 120 vorgesehenen Pumpe abgesaugt und in eine Strömungszelle zur Farbmessung eingeführt, wobei das zur Farbmessung benutzte Licht eine vorherbestimmte Wellenlänge hat (Fig. 14H). An der Station  $S_{25}$  wird nach einer Umdrehung um drei Teilungen der im Röhrchen 111 verbliebene Träger 123 mittels der Trägerabfuhrvorrichtung 125 entfernt (Fig. 14I). An dieser Station  $S_{25}$  wird bei der dritten Umdrehung das U-förmige Röhrchen 111 mittels der Spülvorrichtung 126 gespült, so daß es wiederholt für die Analyse von Proben verwendet werden kann. In Fig. 14C bis 14E sind die Betriebszeitpunkte für die nächste zu messende Probe durch Kreuzschraffierung kenntlich gemacht.

Der Spülvorgang mittels der Spülvorrichtung 126 wird so durchgeführt, daß die Spüfflüssigkeit dem Röhrchen 111 intermittierend durch den großen Öffnungsbereich 111a wie eine Dusche zugeführt wird und aus dem kleinen Öffnungsbereich 111b mittels einer Flüssigkeitsabzugspumpe entfernt wird. Wie in Fig. 13A bis 13C gezeigt, weist die Spülvorrichtung 126 einen Behälter 126a für Spüfflüssigkeit, eine Pumpe 126b für die Zufuhr von Spüfflüssigkeit, eine Düse 126c, einen Behälter 126d für abgeführte Flüssigkeit und eine Pumpe 126e für die Flüssigkeitsabfuhr auf. Ferner weist die Trägerzufuhrvorrichtung 122, wie Fig. 13A zeigt, einen Trichter 122a für eine Vielzahl

von Trägern 123 sowie ein Tor 122b auf, durch das die Träger 123 einzeln aus dem Trichter 122b zugeführt werden. Die Träger 123 sind im Trichter 122a enthalten und mit Pufferlösung benetzt. Wie Fig. 13C zeigt, wird von der Trägerzufuhrvorrichtung 125 eine Düse 125a abwärts in den großen Öffnungsbereich 111a abgesenkt, um einen Träger 123 abzugeben, der durch die Düse gesaugt wird. Es kann auch ein Arm in den großen Öffnungsbereich abgesenkt und der von Fingern an einem Ende des Arms gehaltene Träger abgegeben werden.

Bei dem vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispiel erfolgt jeweils pro drei Teilungen eine Probenabgabe, eine erste, zweite und dritte Reagensabgabe, eine Trägerzufuhr und -abfuhr sowie die entsprechenden Farbmessungen, und die  $3 \times 8 + 1 = 25$  U-förmigen Röhrchen 111 sind auf dem Drehteller 112 konzentrisch mit dem gleichen Abstand zwischen den Röhrchen angeordnet. So weicht z.B. an der Station  $S_4$  das Röhrchen 111 um eine Teilung pro Umdrehung des Drehtellers 112 in Umdrehungsrichtung des Drehtellers gesehen ab. Da das auch für den Arbeitsvorgang zutrifft, der alle drei Teilungen durchgeführt wird, erfolgt auch die Probenabgabe alle drei Teilungen. So wird die Analyse einer Probe jeweils der Reihe nach alle drei Teilungen beendet. Das ermöglicht eine Identifikationskontrolle der Probe und die Verarbeitung des Analyseergebnisses mit gleichbleibender Periode, so daß leicht die verschiedensten Kontrollen vorgenommen werden können. Da außerdem eine endlose Reaktionsbahn verwendet wird und das Röhrchen 111 im Kreis weitertransportiert wird, um den Spülvorgang einschließlich der B-F-Trennung mittels der in der Reaktionsbahn angeordneten Spülvorrichtung 126 wiederholt vorzunehmen, ist die ganze Vorrichtung klein, von einfachem Aufbau und verursacht geringe Kosten.

In Fig. 15 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung schematisch dargestellt, bei dem das kompetitive Verfahren gemäß Fig. 1 angewandt wird. Fig. 16A bis 16H sind Zeit-

tabellen zur Erläuterung des Betriebs des Analysiergeräts gemäß Fig. 15. In Fig. 15 sind diejenigen Bauelemente, die denen des in Fig. 12 gezeigten Ausführungsbeispiels entsprechen, mit den gleichen Bezugszeichen gekennzeichnet. Wie anhand von Fig. 1 erläutert, sind für die kompetitive oder direkte Methode zwei Spülvorgänge einschließlich der B-F-Trennung nötig. Deshalb sind bei dem Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 15 eine Anzahl von  $2n+1$  U-förmigen Röhrchen 111 auf dem Drehteller 112 angeordnet und die Verfahrensschritte so gesteuert, daß die Probenabgabe, die Reagensabgabe, die Trägerzufuhr und -abfuhr sowie die Farbmeßvorgänge alle zwei Teilungen vorgenommen werden, während der Spülvorgang pro Teilung erfolgt. Auf diese Weise kann die Probenabgabe alle zwei Teilungen durchgeführt werden.

Bei dem Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 15 wird an der Station  $S_1$  dem U-förmigen Röhrchen 111 mittels der ersten Reagensabgabevorrichtung 118 das erste Reagens 119 zugeführt, welches aus einem mit dem Enzym markierten Reagens besteht. Ferner erhält das Röhrchen 111 mittels der Trägerzufuhrvorrichtung 122 einen Träger 123. An der Station  $S_2$  wird dem Röhrchen 111 mittels der zweiten Reagensabgabevorrichtung 120 das Farbreagens 121 zugeführt. An der Station  $S_3$  wird die Probe dem Röhrchen 111 mittels der Probenabgabevorrichtung 113 zugeführt. Auch bei diesem Ausführungsbeispiel wird die zu messende Probe der Probenabgabestation der Reihe nach mittels der Probenzustell-einrichtung 114 zugeführt, die eine Vielzahl von Gestellen 114a aufweist, welche jeweils eine Anzahl von Probenbechern 115 enthalten. Wie Fig. 15 zeigt, hat das U-förmige Röhrchen 111, welches als Reaktionsgefäß dient, einen großen Öffnungsbereich 111a und einen kleinen Öffnungsbereich 111b. An der Station  $S_{22}$  wird die Prüfflüssigkeit aus dem Röhrchen 111 zur Farbmessung in den Kolorimeter 124 gesaugt. Der im Röhrchen 111 verbliebene Träger 123 wird dann an der Station  $S_{24}$  mittels der Trägerabfuhrvorrichtung 125 entfernt. An der Station  $S_{25}$

wird der Spülvorgang einschließlich der B-F-Trennung mittels der Spülvorrichtung 126 vorgenommen.

In den Zeittabellen gemäß Fig. 16A bis 16H erhält zunächst an der Station  $S_1$  das Röhrchen 111 mittels der Trägerzufuhrvorrichtung 122 einen Träger 123, wie Fig. 16C zeigt. Außerdem wird in das Röhrchen 111 mittels der ersten Reagensabgabevorrichtung 118 eine vorherbestimmte Menge des mit Enzym markierten Reagens 119 abgegeben, wie Fig. 16D zeigt. Wenn das Röhrchen 111 nach einer Umdrehung um zwei Teilungen die Station  $S_3$  erreicht, erhält es eine vorherbestimmte Menge der Probe, um die A.A.R. auszulösen, wie Fig. 16E zeigt. An der letzten Station  $S_{25}$  während der ersten Umdrehung erfolgt die B-F-Trennung mittels der Spülvorrichtung 126, wie Fig. 16B zeigt. Nach einem Weiterschalten um zwei Teilungen wird an der Station  $S_2$  eine vorherbestimmte Menge des Farbreagens 121 mittels der zweiten Reagensabgabevorrichtung 120 in das Röhrchen 111 abgegeben, um die zweite Reaktion auszulösen, wie in Fig. 16F gezeigt. Wenn das Röhrchen 111 die Station  $S_{22}$  erreicht, wird die darin enthaltene Prüfflüssigkeit mittels des Kolorimeters 124 zur Farbmessung in die Strömungszelle abgesaugt, wie in Fig. 16G gezeigt. Nach einem Weiterschalten um zwei Teilungen wird an der Station  $S_{24}$  der im Röhrchen 111 verbliebene Träger 123 mittels der Trägerabfuhrvorrichtung 125 entfernt, wie in Fig. 16H gezeigt. An der letzten Station  $S_{25}$  während der zweiten Umdrehung wird das leere Röhrchen 111 mittels der Spülvorrichtung 126 gespült, wie in Fig. 16B gezeigt, und damit ist die Vorbereitung für die nächste Probe beendet. Es können also vorherbestimmte Analysen an jeder Probe innerhalb von zwei Umdrehungen des Drehtellers 112 durchgeführt werden. Da die Röhrchen 111 in einer Anzahl von  $2n+1$  auf dem Drehteller 112 vorgesehen sind und die Probenabgabe, Reagensabgabe, Trägerzufuhr und -abfuhr sowie die Farbmessungen alle zwei Teilungen vorgenommen werden, können aufeinanderfolgende Proben mit einem

Intervall entsprechend zwei Teilungen abgegeben werden. Allerdings muß der Spülvorgang für jede Teilung vorgenommen werden.

In Fig. 17 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung gezeigt, bei dem die Sandwich-Methode angewandt wird. Diejenigen Bauelemente in Fig. 17, die denen des Ausführungsbeispiels gemäß Fig. 12 entsprechen, sind mit den gleichen Bezugszeichen gekennzeichnet. Da bei diesem Ausführungsbeispiel der Spülvorgang während des Verlaufs der Analyse dreimal durchgeführt werden muß, wenn das U-förmige Röhrchen wiederholt benutzt wird, sind fünfundzwanzig U-förmige Röhrchen 111 auf dem Drehteller 112 angeordnet. Der Unterschied zwischen diesem Ausführungsbeispiel und dem gemäß Fig. 12 besteht darin, daß die Spülvorgänge mittels der Spülvorrichtung 126 gleichzeitig an den drei an den Stationen  $S_{23}$  bis  $S_{25}$  angeordneten Röhrchen 111 vorgenommen werden. In diesem Fall ist es nicht nötig, die Spülvorrichtung 126 bei jeder Teilung zu betätigen sondern pro drei Teilungen, wie bei den anderen Geräten. Deshalb kann für alle Geräte eine Antriebssteuerung gemeinsam vorgesehen sein. Um den entsprechenden Aufbau zu ermöglichen, ist ferner die Trägerabfuhrvorrichtung 125 an der Station  $S_{20}$  angeordnet.

Die Fig. 18A bis 18I sind Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des Analysiergeräts gemäß Fig. 17. Da, wie schon erwähnt, die Arbeitsschritte denen gemäß Fig. 12 ähneln, und der Unterschied darin besteht, daß die Waschvorgänge alle drei Teilungen durchgeführt werden, werden die Zeittabellen nicht im einzelnen erläutert. Es geht klar aus Fig. 18A bis 18I hervor, daß die Proben der Reihe nach alle drei Teilungen abgegeben werden können.

In Fig. 19 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts für den Enzymimmunotest gemäß der Erfindung gezeigt, bei dem Sandwich-Methode angewandt wird. Während bei den vorhergehenden Ausführungsbeispielen eine konzen-

trische Reaktionsbahn U-förmiger Röhrrchen 111 auf dem Drehteller 112 angeordnet ist, weist das Ausführungsbeispiel gemäß Fig. 19 drei konzentrische Reaktionsbahnen von Reaktionsgefäßen auf, die jeweils aus einem Röhrrchen 132 bestehen und auf einem Drehteller 131 angeordnet sind. Zu jeder Reaktionsbahn gehören vierundzwanzig Röhrrchen 132. Aber in diesem Fall kann die Anzahl der Reaktionsgefäße willkürlich festgesetzt werden. Aus Gründen der Einfachheit ist die äußerste, mittlere und innerste Reaktionsbahn durch eine erste Reaktionsbahn 132-1, eine zweite Reaktionsbahn 132-2 bzw. eine dritte Reaktionsbahn 132-3 gekennzeichnet. Wie bei den vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispielen wird der Drehteller 131 intermittierend in vorherbestimmten Abständen gedreht. An der Station  $S_1$  ist eine Trägerzufuhrvorrichtung 133 vorgesehen, die dem Röhrrchen 132 wahlweise einen Träger zuführt. Diese Trägerzufuhrvorrichtung 133 ist so ausgelegt, daß sie der Reihe nach Träger in die Röhrrchen 132 eingibt, die in der ersten, zweiten und dritten Reaktionsbahn angeordnet sind. Mit anderen Worten heißt das, daß zunächst die Träger allen in der ersten Reaktionsbahn 132-1 angeordneten Röhrrchen 132 einzeln der Reihe nach zugeführt werden, dann den der Reihe nach angeordneten Röhrrchen 132 der zweiten Reaktionsbahn 132-2 und schließlich allen Reaktionsgefäßen der dritten Reaktionsbahn 132-3. Dieser Trägerzufuhrvorgang wird danach wiederholt durchgeführt.

An der Station  $S_2$  ist eine Spülvorrichtung 134 vorgesehen, die gleichzeitig alle an der Station  $S_2$  befindlichen Röhrrchen 132 spült. An der Station  $S_3$  ist eine erste Reagensabgabevorrichtung 135 angeordnet, die dem Röhrrchen 132 ein erstes Reagens 136 zuführt, welches aus einer Pufferlösung besteht. Wie für die Trägerzufuhr vorstehend beschrieben, wird auch das erste Reagens 136 allen Röhrrchen in der ersten, zweiten bzw. dritten Reaktionsbahn in dieser Reihenfolge zugeführt. An der Station  $S_4$  ist eine Probenzufuhrvorrichtung 137 angeordnet, die von einer Probenzustelleinrichtung 138 der Reihe nach zuge-

führt Proben in die Röhren 132 einfüllt. Auch dieser Probenabgabevorgang wird der Reihe nach für die erste, zweite und dritte Reaktionsbahn in dieser Reihenfolge durchgeführt. An der Station  $S_5$  ist eine zweite Reagensabgabevorrichtung 139 vorgesehen, die ein aus einem mit Enzym markierten Reagens bestehendes zweites Reagens 140 in das Röhren 132 abgibt. Eine dritte Reagensabgabevorrichtung 141 ist an der Station  $S_6$  vorgesehen, um ein drittes Reagens 141 in das Röhren 132 abzugeben, bei dem es sich um ein Farbreagens handelt. Auch die Abgaben des zweiten und dritten Reagens werden für die erste, zweite bzw. dritte Reaktionsbahn der Reihe nach in dieser Reihenfolge durchgeführt.

An der Station  $S_{23}$  ist ein Kolorimeter 143 angeordnet, um die in dem Röhren 132 vorhandene Prüfflüssigkeit nach dem Einführen in die Strömungszelle des Kolorimeters zu messen. Ferner ist an der Station  $S_{24}$  eine Trägerabfuhrvorrichtung 144 vorgesehen, mit der der im Reaktionsröhren verbliebene Träger entfernt wird. Auch die Farbmessung und die Abfuhr des Trägers wird der Reihe nach für die erste, zweite und dritte Reaktionsbahn in dieser Reihenfolge durchgeführt.

In den Fig. 20A bis 20I sind Zeittabellen zur Erläuterung des Betriebs des Analysiergeräts gemäß Fig. 19 gezeigt, wobei die Bezeichnungen ①, ②, ③ den Betrieb für die erste, zweite bzw. dritte Reaktionsbahn 132-1, 132-2 bzw. 132-3 bezeichnen. Wie Fig. 20B zeigt, wird nur der Spülvorgang für die erste, zweite und dritte Reaktionsbahn gleichzeitig synchronisiert mit der Umdrehung des Drehtellers 131 durchgeführt.

Zunächst wird an der Station  $S_1$  der eine Träger in das in der ersten Reaktionsbahn 132-1 angeordnete Röhren 132 eingegeben, wie Fig. 20C zeigt. An der nächsten Station  $S_2$  wird dieses Röhren 132 gespült, wie Fig. 20B zeigt. Vor dem Spülvorgang ist noch die vorhergehende Prüfflüssigkeit im Reaktionsröhren vorhanden; aber diese Prüfflüssigkeit enthält nicht die Sub-



stanz, die mit dem Antikörper oder Antigen auf dem Träger gekoppelt wird, so daß die Analyse nicht durch eine Verschmutzung zwischen beiden beeinträchtigt wird. Durch das Spülen des U-förmigen Röhrchens an der Station  $S_2$  kann außerdem jegliche Verschmutzung zwischen der vorhergehenden Prüf Flüssigkeit und der Probe und zwischen der vorhergehenden Prüf Flüssigkeit und dem Reagens ausgeschlossen werden. An der nächsten Station  $S_3$  wird eine vorherbestimmte Menge des ersten Reagens 136 in Form der Pufferlösung mittels der ersten Reagensabgabevorrichtung 135 in das Reaktionsröhrchen abgegeben, wie Fig. 20D zeigt. Dann wird an der Station  $S_4$  mittels der Probenabgabevorrichtung 137 eine vorherbestimmte Menge Probe in das Reaktionsröhrchen abgegeben, wie Fig. 20E zeigt, um die erste Reaktion ingangzusetzen. Bei diesem Ausführungsbeispiel wird die Trägerzufuhr, das Spülen, die erste Reagensabgabe und die Probenabgabe für die der Reihe nach angeordneten Reaktionsröhrchen in der ersten Reaktionsbahn pro Teilung durchgeführt.

Wenn das erste Reaktionsröhrchen der ersten Reaktionsbahn, in welches die erste Probe abgegeben wurde, erneut die Station  $S_2$  erreicht, erfolgt mittels der Spülvorrichtung 134 die erste B-F-Trennung, wie Fig. 20B zeigt. Im Verlauf dieser Umdrehungsbewegung durchläuft das jeweilige Reaktionsgefäß die Stationen  $S_5$ ,  $S_6$ ,  $S_{23}$  und  $S_1$ . Wie aus Fig. 20A bis 20I deutlich hervorgeht, werden an diesen Stationen die genannten Vorgänge an den Reaktionsröhrchen der zweiten und dritten Reaktionsbahn vorgenommen, so daß diese Vorgänge das Reaktionsröhrchen der ersten Reaktionsbahn nicht stören. Wenn dann das Reaktionsröhrchen die Station  $S_5$  erreicht, wird mittels der zweiten Reagensabgabevorrichtung 139 eine vorherbestimmte Menge des zweiten Reagens 140 in das Röhrchen abgegeben, wie Fig. 20F zeigt, um die zweite Reaktion auszulösen. An der Station  $S_2$  wird das Reaktionsröhrchen erneut gespült, wie Fig. 20B zeigt, um die zweite B-F-Trennung zu bewirken. Danach wird an der Station  $S_6$  eine vorherbestimmte Menge des dritten Reagens 142 mittels der dritten

Reagensabgabevorrichtung 141 in das Reaktionsgefäß abgegeben, wie Fig. 20G zeigt, um die dritte Reaktion ingangzusetzen. Wenn das Röhrchen die Station  $S_{23}$  erreicht, wird mittels des Kolorimeters die Farbmessung vorgenommen, wie Fig. 20H zeigt. An der nächsten Station  $S_{24}$  wird der im Röhrchen verbliebene Träger mittels der Trägerabfuhrvorrichtung 144 entfernt, wie in Fig. 20I gezeigt. Bis zu diesem Punkt hat das Reaktionsgefäß dreimal die Umdrehungsbahn durchlaufen, und die Analyse einer Probe ist beendet. Die vorstehend beschriebenen Arbeitsgänge werden bei diesem Ausführungsbeispiel wiederholt durchgeführt.

Durch Betätigen der Trägerzufuhrvorrichtung 133 werden bei diesem Ausführungsbeispiel zunächst während der ersten Umdrehung die Träger einzeln allen vierundzwanzig in der ersten Reaktionsbahn 132-1 angeordneten Röhrchen der Reihe nach zugeführt. Dann werden die Träger während der zweiten Umdrehung einzeln der Reihe nach den vierundzwanzig Reaktionsgefäßen der zweiten Reaktionsbahn 132-2 zugeführt, und schließlich werden sie während der dritten Umdrehung allen vierundzwanzig Röhrchen in der dritten Reaktionsbahn 132-3 zugeführt. Die vorstehend beschriebenen Arbeitsgänge werden mittels der Trägerzufuhrvorrichtung 133 wiederholt durchgeführt. Wie im Fall der vorstehend beschriebenen Vorgänge wird die Probenabgabevorrichtung 137, die erste Reagensabgabevorrichtung 135, die zweite Reagensabgabevorrichtung 139, die dritte Reagensabgabevorrichtung 141, der Kolorimeter 143 und die Trägerabgabevorrichtung 144 wiederholt betätigt. Allerdings unterscheiden sich, wie aus Fig. 20A bis 20I klar hervorgeht, die Reaktionsbahnen, an denen jeder dieser Vorgänge vorgenommen wird.

So wird z.B. während der ersten Umdrehung die Trägerzufuhr an der ersten Reaktionsbahn 132-1 vorgenommen, während die erste Reagensabgabe an der ersten Reaktionsbahn 132-1 von der dritten Teilung durchgeführt wird, die zweite Reagensabgabe wird

an der zweiten Reaktionsbahn 132-2 bis zur vierten Teilung und an der dritten Reaktionsbahn 132-3 von der fünften Teilung durchgeführt, und die dritte Reagensabgabe wird an der ersten Reaktionsbahn 132-1 bis zur fünften Teilung und an der zweiten Reaktionsbahn 132-2 von der sechsten Teilung durchgeführt. Mit diesem Ausführungsbeispiel kann die Probenabgabe pro Teilung durchgeführt werden, was einen hohen Wirkungsgrad bei der Verarbeitung von Proben im Vergleich zu den vorstehend genannten Ausführungsbeispielen ermöglicht. Da die Trägerzufuhr und -abfuhr, die Probenabgabe, die Reagensabgabe und die Farbmessung der Reihe nach an jeder Reaktionsbahn vorgenommen wird, sind diese Arbeitsschritte außerordentlich einfach zu steuern.

Bei den bisher beschriebenen Ausführungsbeispielen automatischer Analysiergeräte werden Träger verwendet, an denen ein gegebenes Antigen oder ein gegebener Antikörper fixiert ist. Deshalb ist eine Vorrichtung erforderlich, die die Träger den Reaktionsgefäßen einzeln zuführt, und eine Vorrichtung, die die Träger von den Reaktionsgefäßen entfernt. Da der Antikörper oder das Antigen an Trägern von begrenztem Flächenbereich fixiert ist, ist außerdem die Menge des zu fixierenden Antigens oder Antikörpers beschränkt. Das führt manchmal zu einer verminderten Genauigkeit der Analyse.

Gemäß der Erfindung können diese Nachteile vermieden werden, wenn Reaktionsgefäße benutzt werden, an deren Innenwand ein gegebenes Antigen oder ein gegebener Antikörper fixiert worden ist. Nachfolgend sollen verschiedene Ausführungsbeispiele automatischer Analysiergeräte beschrieben werden, in denen solche Reaktionsgefäße benutzt werden.

In Fig. 21 ist ein Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung gezeigt, in dem der Enzymimmunoassay nach der Sandwich-Methode durchgeführt wird. Das Analysiergerät weist einen Drehteller 211 auf, der siebenunddreißig Küvettenhalter 213 enthält, in denen Küvetten 212 abnehmbar an-

gebracht werden können. Mindestens an einem Teil der Innenwand der Küvette 212 ist ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert. Der Drehteller 211 wird in Richtung des Pfeiles a schrittweise mit gegebener Teilung beispielsweise entsprechend 15 Sekunden gedreht. Die Stationen, an denen die Küvettenhalter 213 angehalten werden, sind mit  $S_1$  bis  $S_{37}$  bezeichnet. An der Station  $S_1$  werden aufeinanderfolgenden Küvettenhaltern 213 des Drehtellers 211 Küvetten 212 mittels einer Küvettenzufuhrvorrichtung, in diesem Fall einer Küvettenbeschickungsvorrichtung 215 zugeführt. An der nächsten Station  $S_2$  wird die Küvette mittels eines hier nicht gezeigten Detektors wahrgenommen und nach der Wahrnehmung mittels einer Spülvorrichtung 216 mit Spülflüssigkeit gespült, damit nicht nur eine Spülung sondern auch die B-F-Trennung erfolgt.

An der Station  $S_4$  wird mittels einer ersten Reagensabgabevorrichtung 217 ein erstes Reagens 218 abgegeben, an der Station  $S_5$  wird mittels einer dritten Reagensabgabevorrichtung 219 ein drittes Reagens 220 abgegeben, an der Station  $S_6$  wird mittels einer zweiten Reagensabgabevorrichtung 221 ein zweites Reagens 222 abgegeben, an der Station  $S_7$  wird mittels einer Probenabgabevorrichtung 223 aus einem an der Probenabsaugstation befindlichen Probenbecher 225 einer Probenzustelleinrichtung 224 eine Probe abgegeben und an der Station  $S_{29}$  wird mittels einer vierten Reagensabgabevorrichtung 226 ein viertes Reagens 227 abgegeben. Als erstes, zweites, drittes und viertes Reagens 218, 222, 220 bzw. 227 dient eine Pufferlösung, ein mit Enzym markiertes Reagens, ein Farbreagens, d.h. ein Enzymsubstrat und ein Reaktionsstopreagens zur Beendigung der Reaktion zwischen dem mit Enzym markierten Reagens und dem Farbreagens. Die Probenzustelleinrichtung 224 enthält eine Anzahl von Gestellen 224a, die jeweils zehn Probenbecher 225 abstützen. Die in einer linken Säule enthaltenen Gestelle werden gemäß Fig. 21 der Reihe nach nach unten bewegt und dann gemäß einer Pfeil S in die Probenabsaugstellung nach links verlagert. Wenn alle zehn

Proben in einem Gestell in Küvetten 212 abgegeben worden sind, wird das Gestell 224a nach rechts in das untere Ende einer rechten Säule des Gestells bewegt. Dann wird die rechte Gestellsäule nach oben transportiert. So kann eine große Anzahl von Proben aus der Probenzustelleinrichtung 224 der Reihe nach zu der Probenabsaugstellung weitertransportiert werden.

An der Station  $S_{32}$  wird die in der Küvette 212 enthaltene Prüfflüssigkeit in einem Kolorimeter 228 gemessen. Danach wird die Küvette 212 an der Station  $S_{35}$  mittels einer Küvettenabfuhrvorrichtung 229 vom Drehteller 211 entfernt. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel wird die Prüfflüssigkeit einer direkten Photometrie unterzogen, wobei die Prüfflüssigkeit in der Küvette bleibt. Danach wird die Küvette 212 und die Prüfflüssigkeit jeweils für sich in einem Abfallbehälter für Küvetten und einem Abfallbehälter für Flüssigkeit gesammelt.

Die Arbeitsweise des in Fig. 21 gezeigten Analysiergeräts soll nun anhand von Fig. 22A bis 22C und 23A bis 23J erläutert werden.

In diesem Fall werden die jeweiligen Proben nach der Sandwich-Methode während einer Zeitspanne analysiert, während der der Drehteller 211 dreimal eine Umdrehung durchläuft. Die Abgabe des ersten bis vierten Reagens, die Zufuhr und Abfuhr von Küvetten und die Farbmessung wird einmal pro Umdrehung des Drehtellers 211 um drei Teilungen durchgeführt. Da die entsprechenden Küvetten 212 dreimal gespült werden, wird die Spülvorrichtung 216 jedesmal betätigt, wenn der Drehteller 211 um eine Teilung weitergedreht wird. Hierzu ist an der Station  $S_2$  der Detektor vorgesehen, der das Vorhandensein oder Fehlen der Küvette wahrnimmt. Um das Analysiergerät in der erwähnten Weise betreiben zu können, muß die Anzahl der in den Küvettenhaltern 213 gehaltenen Küvetten 212 auf  $3n+1$  oder  $3n+2$  festgesetzt werden, wobei  $n$  eine positive regelmäßige Zahl 1, 2, 3 ... ist. Bei diesem Ausführungsbeispiel ist  $n=12$  gewählt, und es

sind siebenunddreißig Küvettenhalter 213 vorgesehen.

Während einer ersten Umdrehung des Drehtellers 211 wird an der Station  $S_1$  dem Küvettenhalter 213 mittels der Küvettenzufuhrvorrichtung 215 eine Küvette 212 zugeführt, wie in Fig. 22A gezeigt. Zuvor ist an der Innerwand der Küvette ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert worden. An der Station  $S_2$  wird die Küvette 212 mittels der Spülvorrichtung 216 gespült. An der Station  $S_4$ , die im Verhältnis zur Station  $S_1$  um drei Teilungen stromabwärts liegt, wird in die Küvette 212 mittels der ersten Reagensabgabevorrichtung 217 eine gegebene Menge des ersten Reagens 218, d.h. Pufferlösung eingegossen, um die erste A.A.R. auszulösen. In Fig. 23B bis 23J sind die verschiedenen, an der entsprechenden Küvette vorgenommenen Vorgänge durch Schraffierung kenntlich gemacht.

Während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers 211 wird an der Station  $S_2$  die erste B-F-Trennung mittels der Spülvorrichtung 216 durchgeführt. Dann wird an der Station  $S_6$  mittels der zweiten Reagensabgabevorrichtung 221 eine gegebene Menge des zweiten Reagens 222, d.h. des mit Enzym markierten Reagens in die Küvette 212 gefüllt, um die zweite A.A.R. auszulösen.

Während der dritten Umdrehung des Drehtellers 211 wird an der Station  $S_2$  die zweite B-F-Trennung mittels der Spülvorrichtung 216 durchgeführt. Als nächstes wird an der Station  $S_5$  eine gegebene Menge des dritten Reagens 220, d.h. das Farbreagens, welches das Enzymsubstrat enthält, in die Küvette 212 abgegeben, um die Farbreaktion auszulösen. Danach wird an der Station  $S_{22}$  mittels der vierten Reagensabgabevorrichtung 226 eine gegebene Menge des Reaktionsstopreagens 227 in die Küvette gegossen. An der Station  $S_{32}$  wird die in der Küvette 212 gebildete Prüfflüssigkeit mittels des Kolorimeters 228 direkt durch die Küvette gemessen. An der Station  $S_{35}$  wird die Küvette 212 mittels der Küvettenabfuhrvorrichtung 229 vom Drehteller 211

entfernt. Wenn der Drehteller 211 um drei Teilungen weiterbewegt worden ist, wird dem entsprechenden Küvettenhalter mittels der Küvettenzufuhrvorrichtung 215 die nächste Küvette zugeführt. In Fig. 23A bis 23E sind die Arbeitsgänge für diese neu zugeführte Küvette durch Kreuzschraffierung kenntlich gemacht.

Wie schon erwähnt, wird die Analyse einer einzigen Probe während einer Zeitspanne durchgeführt, während der der Drehteller 211 im wesentlichen drei Umdrehungen ausführt. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel wird die Probenabgabe, die Abgabe des ersten bis vierten Reagens, die Küvettenzufuhr und -abfuhr sowie die Farbmessung jedesmal dann durchgeführt, wenn der Drehteller 211 um drei Teilungen weiterbewegt wird. Die Anzahl der im Drehteller gehaltenen Küvetten ist auf  $3 \times 12 + 1 = 37$  festgelegt. Aus diesem Grund weichen die Küvetten, die beispielsweise an der Station  $S_7$  der Reihe nach vorbeitransportiert werden, jedesmal um eins ab, wenn der Drehteller eine volle Umdrehung durchführt. Das gilt für alle Arbeitsgänge, die einmal pro Weiterschaltung des Drehtellers um drei Teilungen durchgeführt werden. Deshalb kann die Probenabgabe regelmäßig einmal pro drei Teilungen durchgeführt werden, was die Identitätskontrolle der Proben und die Behandlung der Analysedaten mit konstanter Periode ermöglicht. So können auf einfache Weise die verschiedensten Arten von Kontrollen vorgenommen werden. Auch bei diesem Ausführungsbeispiel können mehrere Spülvorgänge einschließlich der B-F-Trennung durchgeführt werden, indem die Küvette wiederholt durch die einzige Spülvorrichtung geführt wird. Das ermöglicht ein kleines Analysiergerät von einfachem Aufbau. Da die Küvette als Träger zum Fixieren eines gegebenen Antigens oder eines gegebenen Antikörpers benutzt wird, brauchen keine gesonderten Träger vorgesehen zu werden, wie das bei den vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispielen der Fall ist. Das ermöglicht es, die laufenden Kosten zu senken.

In Fig. 24 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung gezeigt, mit dem der Enzymimmunotest gemäß der kompetitiven oder direkten Methode unter Verwendung von Küvetten durchgeführt wird, an deren Innenwänden ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert ist. Bei diesem Ausführungsbeispiel sind Bauelemente, die denen des Ausführungsbeispiels gemäß Fig. 21 entsprechen, mit den gleichen Bezugszeichen versehen. Wie schon erwähnt, wird bei der kompetitiven Methode der Spülvorgang zweimal durchgeführt, so daß in dem Drehteller 211  $2n+1$  Küvettenhalter 213 vorgesehen sind. Die Probenabgabe, Reagensabgabe, Küvettenzufuhr und -abfuhr sowie die Farbmessung wird jeweils einmal durchgeführt, wenn der Drehteller um zwei Teilmengen weitergedreht wird. An der Station  $S_3$  wird eine Küvette mittels eines hier nicht gezeigten Detektors festgestellt und mittels der Wascheinrichtung 216 der Spülvorgang durchgeführt. An der Station  $S_5$  wird mittels der ersten Reagensabgabevorrichtung 221 eine gegebene Menge eines ersten Reagens 222, d.h. eines mit Enzym markierten Reagens in die Küvette gegossen und gleichzeitig mittels der Probenabgabevorrichtung 223 eine gegebene Menge einer Probe hinzugefügt. Auch bei diesem Ausführungsbeispiel werden mittels der Probenzustelleinrichtung 224, die eine Anzahl von Gestellen 224a für Probenbecher aufweist, nacheinander in Probenbechern 225 enthaltene Proben in die Probenabsaugstellung weitergeschaltet. An der Station  $S_6$  wird der Küvette mittels der zweiten Reagensabgabevorrichtung 219 eine gegebene Menge eines zweiten Reagens 220 hinzugefügt, d.h. die Küvette erhält das Farbreagens. An der Station  $S_{32}$  wird mittels der dritten Reagensabgabevorrichtung 226 eine gegebene Menge eines dritten Reagens 227, nämlich das Reaktionsstopreagens in die Küvette gegossen. An der Station  $S_{34}$  wird die in der Küvette enthaltene Prüfflüssigkeit mittels eines Kolorimeters 228 durch die Küvette gemessen, und an der Station  $S_{36}$  wird die gebrauchte Küvette 212 mittels der Küvettenabfuhrvorrichtung 229 aus dem Küvettenhalter 213 entfernt. Die leere Küvette und die Prüfflüssigkeit sind in getrennten Behältern enthalten.



Fig. 25A bis 25I sind Zeittabellen für verschiedene Arbeitsgänge, die mit dem in Fig. 24 gezeigten Analysiergerät durchgeführt werden. An der Station  $S_1$  wird einem Küvettenhalter 213 des Drehtellers 211 eine Küvette 212 zugeführt. Wenn der Drehteller um zwei Teilungen weitergedreht worden ist, wird die Küvette an der Station  $S_3$  mittels der Spülvorrichtung 216 gespült. Nach zwei weiteren Teilungen erhält die Küvette 212 an der Station  $S_5$  das mit Enzym markierte Reagens 222 und die Probe, um die A.A.R. auszulösen. Während der zweiten Umdrehung des Drehtellers 211 wird an der Station  $S_3$  mittels der Spülvorrichtung 216 die B-F-Trennung bewirkt. Dann wird zum Auslösen der Farbreaktion mittels der Abgabevorrichtung 219 das Farbreagens 220 in die Küvette 212 gegossen. Diese Reaktion wird beendet, wenn die Abgabevorrichtung 226 der Küvette das Reaktionsstopreagens 227 zuführt. Als nächstes wird an der Station  $S_{34}$  die Prüfflüssigkeit mittels des Kolorimeters 228 durch die Küvette 212 gemessen. Schließlich wird an der Station  $S_{36}$  die Küvette mittels der Küvettenabfuhrvorrichtung 229 vom Drehteller 211 entfernt. In Fig. 25B bis 25I sind die an der jeweiligen Probe vorgenommenen Arbeitsgänge durch Schraffierung kenntlich gemacht, während die Kreuzschraffierung die Arbeitsgänge für die nächste Probe wiedergibt. In der beschriebenen Weise können die jeweiligen Proben während jeweils zwei Umdrehungen des Drehtellers analysiert werden. Die einzelnen Arbeitsgänge, beispielsweise die Probenabgabe, die Reagensabgaben, die Küvettenzufuhr und -abfuhr sowie die Farbmessung wird jeweils einmal pro Weiterschaltung des Drehtellers um zwei Teilungen durchgeführt, so daß eine Kontrolle des Analysiergerätes auf einfache Weise durchführbar ist. Es sei noch erwähnt, daß der Spülvorgang mittels der Spülvorrichtung 216 jedesmal vorgenommen werden muß, wenn der Drehteller 211 um eine Teilung weitergedreht wird.

Nachfolgend werden konkrete Konstruktionen der verschiedenen Teile der in den Fig. 21 und 24 gezeigten automatischen Ana-

lysiergeräte im einzelnen erläutert.

Fig. 26A ist eine perspektivische Ansicht eines Ausführungsbeispiels eines Reaktionsgefäßes gemäß der Erfindung in Form einer Küvette, während Fig. 26B und 26C Schnittansichten der Küvette gemäß Fig. 26A längs Linien I-I bzw. II-II darstellen. Die Küvette 212 gemäß diesem Ausführungsbeispiel ist aus durchsichtigem Kunstharz geformt und hat insgesamt die Gestalt einer flachen Schachtel oder eines flachen Kastens. Die Küvette 212 hat an der Oberseite eine Öffnung 212a, zwei Hauptwände 212b und 212c, zwei Seitenwände 212d und 212e sowie einen Boden 212f. An mindestens einem Teil der Innenwand der Küvette ist ein gegebener Antikörper oder ein gegebenes Antigen fixiert, welches mit der zu analysierenden Substanz selektiv umsetzbar ist. Die eine Hauptwand 212b ist mit einem T-förmigen Vorsprung 212g ausgebildet, der aufgrund von Elastizität zum Festhalten der Küvette in einem Küvettenhalter dient, wie im einzelnen noch erläutert wird. Die Seitenwände 212d und 212e der Küvette sind rechtwinklig zu einer optischen Meßachse angeordnet und haben ein Eingangs- und Ausgangsfenster 212h bzw. 212i für einen Meßlichtstrahl. Wie am besten in Fig. 26P erkennbar ist, sind die Fenster 212h und 212i gegenüber den Seitenwänden 212d und 212e sowie den Seitenkanten der Hauptwände nach innen versetzt. Das bedeutet, daß die für die Messung vorgesehenen Fenster 212h und 212i von den Hauptwänden 212b und 212c sowie dem Boden 212f umgeben sind, so daß sie vor Verfärbungen und Verletzungen wirksam geschützt sind, was eine hohe Meßgenauigkeit sicherstellt. Ferner ist die Innenfläche des Bodens 212f halbzylindrisch gestaltet. Das hat zur Folge, daß die Photometrie auch an einer sehr geringen Menge Prüfflüssigkeit durchgeführt werden kann.

Der Antikörper oder das Antigen kann an der Innenfläche der aus Kunststoff hergestellten Küvette durch die bekannte physikalische Absorption oder durch chemische Verbindung fixiert werden. Für den Fall daß Proteine vorliegen, könnte die Photo-

metrie durch das Antigen, den Antikörper oder das der Markierung dienende Enzym beeinflusst werden. Deshalb sind die Fenster 212h und 212i von Antikörper oder Antigen freigehalten.

Fig. 27 zeigt ein Ausführungsbeispiel einer Photometerstation, in der das Absorptionsvermögen der in der Küvette 212 enthaltenen Prüfflüssigkeit gemessen wird. Ein von einer Lampe 228a abgestrahlter Lichtstrahl wird mittels einer Linse 228b kollimiert und fällt durch eine Blende 228c in das Eingangsfenster 212h der Küvette 212 ein. Der aus dem Ausgangsfenster 212i austretende Lichtstrom passiert eine Blende 228d und einen Lichtfilter 228e und trifft dann auf einen Lichtdetektor 228f auf. Die Küvette 212 wird dabei aufgrund ihrer Elastizität in einer Ausnehmung 213a des längs des Umfangs in dem Drehteller 211 ausgebildeten Küvettenhalters 213 gehalten.

Wie Fig. 28 zeigt, ist eine große Anzahl von Küvetten 212 in einem Küvettenmagazin 230 angeordnet. Die Bedienungsperson des Analysiergeräts braucht die Küvetten nicht in das Magazin einzusetzen, da bereits Magazine mit Küvetten zur Verfügung stehen. Das bietet weiteren Schutz der Küvetten vor Verfärbungen und Verletzungen. Das Küvettenmagazin 230 kann aus Kunststoff oder Metall geformt sein. Beim vorliegenden Ausführungsbeispiel hat das Magazin in Richtung des Pfeiles A gesehen eine solche Länge, daß zehn Küvetten nebeneinander angeordnet werden können, und eine solche Breite in Richtung des Pfeiles B gemessen, daß gleichfalls zehn Küvetten nebeneinander angeordnet werden können. Das Magazin kann also hundert Küvetten in einer Matrixform enthalten. In einer Seitenwand 231a des Küvettenmagazins 230 ist ein Auslaß 231b ausgebildet, dessen Breite im wesentlichen der Breite der Küvette 212h entspricht und dessen Höhe etwa der Höhe der Küvette 212 gleicht. Um sicherzustellen, daß die Küvette 212 in richtiger Stellung durch den Auslaß 231b aus dem Küvettenmagazin 230 abgegeben werden kann, ist in der vorderen Wand des Magazins in der Nähe des Auslasses 231b durch eine Aussparung in dieser Wand ein federnd nachgiebiger Strei-

fen 231c geschaffen. In der oberen und unteren Wand 231d und 231e des Kuvettenmagazins sind drei Ausnehmungen 231f ausgebildet. In der oberen Wand 231d reichen diese Ausnehmungen 231f allerdings nicht bis zur Vorderkante, so daß die Kuvetten in einer ersten Säule nicht unter den Ausnehmungen angeordnet sind. Das gewährleistet eine glatte Bewegung der Kuvetten. In das Magazin ist zwischen der Anordnung der Kuvetten und der hinteren Wand 231e eine Schubplatte 232 eingesetzt. Durch Bewegen dieser Schubplatte 232b in Richtung des Pfeiles B kann die Kuvettenreihe in Richtung des Pfeiles B bewegt werden. Längs der rechten Seitenkante der Seitenwand 231a ist eine Stufe 231g ausgebildet, die verhindert, daß das Magazin umgekehrt in eine automatische Kuvettenbeschickungseinrichtung eingesetzt wird, welche zu diesem Zweck mit einem entsprechenden Vorsprung versehen ist.

Fig. 29 und 30 zeigen ein Ausführungsbeispiel einer automatischen Kuvettenbeschickungseinrichtung gemäß der Erfindung, mit der die im Kuvettenmagazin 230 enthaltenen Kuvetten 212 einzeln in aufeinanderfolgende Ausnehmungen 213a des Kuvettenhalters 213 am Drehteller 211 einsetzbar sind. Der Drehteller 211 wird in Fig. 29 gesehen in Richtung des Pfeiles a schrittweise mit gegebener Teilung gedreht, so daß eine kreisförmige Reaktionsbahn entsteht.

Die automatische Kuvettenbeschickungsvorrichtung weist eine Grundplatte 240 auf, an deren Rückseite ein Magazinbehälter 241 befestigt ist, wie Fig. 30 zeigt. Im Magazinbehälter 241 ist eine Magazinstütze 242 auf- und abwärts bewegbar angeordnet, an der ein Ende eines Drahtes 244 befestigt ist, dessen anderes Ende über eine Umlenkscheibe 243 läuft, und an dem ein Gewicht 246 befestigt ist, welches in einer zylindrischen Führung 245 bewegbar abgestützt ist. Die Magazinstütze 242 ist dadurch nach oben vorgespannt. Im Magazinbehälter 241 können

mehrere Kuvettenmagazine 230 angeordnet werden, die jeweils hundert Kuvetten 212 enthalten.

In der Grundplatte 240 ist oberhalb des Magazinbehälters 241 eine erste Öffnung 240a ausgebildet, die so bemessen ist, daß das Kuvettenmagazin 230 hindurchpaßt. An der Oberseite der Grundplatte 240 sind L-förmige Hebel 248 und 249 angeordnet, die um Wellen 248a bzw. 249a schwenkbar sind. An diesen Hebeln sind ringförmige Anschläge 250 und 251 mittels Wellen 250a bzw. 250b befestigt. Ferner sind an den Hebeln 248 und 249 Rollen 252 und 253 mittels Wellen 252a bzw. 253a befestigt. An den freien Enden der L-förmigen Hebel 248 und 249 sind ferner Vorsprünge 248b bzw. 249b ausgebildet. Neben der Öffnung 240a in der Grundplatte 240 sind L-förmige Zapfen 254 und 255 angeordnet, an denen Anschläge 254a bzw. 255a befestigt sind.

In der Grundplatte 240 ist außerdem eine zweite Öffnung 240b ausgebildet, durch die das Magazin hindurchpaßt. Neben der zweiten Öffnung 240b sind zum Stützen des Magazins zwei Hebel 256 und 257 um Wellen 256a bzw. 257a schwenkbar angeordnet. In der Nähe der freien Enden dieser Hebel sind Stifte 256b und 257b befestigt, die mit den Vorsprüngen 248b bzw. 249b der Hebel 248 und 249 in Eingriff stehen. An den Hebeln 256 und 257 sind ferner Stifte 256c und 257c befestigt, die mit Vorsprüngen an zum Schieben vorgesehenen Hebeln 258 und 259 in Eingriff stehen, welche um Wellen 258a bzw. 259a schwenkbar angeordnet sind, die sich parallel zur Zeichnungsebene gemäß Fig. 29 erstrecken. Die Hebel 248, 249, 256, 257, 258 und 259 sind mittels nicht gezeigter Federn in die durchgezogen gezeichneten Stellungen vorgespannt. Wenn die Hebel 256 und 257 wie durch gestrichelte Linien gekennzeichnet bewegt werden, schwenken die Hebel 258 und 259, die zum Schieben vorgesehen sind, in einer Ebene, die sich rechtwinklig zur Zeichnungsebene gemäß Fig. 29 erstreckt.

An der Grundplatte 240 sind ferner zwei der Führung dienende Wellen 260a und 260b über Schenkel 261a bzw. 261b befestigt, wobei sich die Führungswellen oberhalb der ersten und zweiten Öffnung 240a bzw. 240b erstrecken. An den Wellen 260a und 260b ist über Linearlager ein erster Gleiter 262 bewegbar angebracht, an dem ein Draht 263 befestigt ist, der um eine am Schenkel 261a vorgesehene Umlenkscheibe 264, um eine an einer Antriebswelle eines Motors 265 befestigte Umlenkscheibe 266 und eine am Schenkel 261b vorgesehene Umlenkscheibe 267 läuft. Wenn der Motor 265 in beiden Richtungen angetrieben wird, kann der erste Gleiter 262 längs der Wellen 260a und 260b in Richtung des Pfeiles B hin- und herbewegt werden. Durch diese Bewegung kann das Küvettenmagazin 230, welches sich oberhalb der ersten Öffnung 240a befindet, in eine Küvettenlade-stellung oberhalb der zweiten Öffnung 240b bewegt und die im Küvettenmagazin 230 enthaltenen Küvetten 212 in Richtung B zugestellt werden. Zu diesem Zweck sind an der Unterseite des Gleiters 262 drei Arme 262a befestigt, die in die im Küvettenmagazin 230 vorgesehenen Ausnehmungen 231f einschiebbar und mit der Schubplatte 232 in Berührung bringbar sind.

Zur Führung sind zwei weitere Wellen 268a und 268b vorgesehen, die sich rechtwinklig zu den der Führung dienenden Wellen 260a und 260b erstrecken und mit der Grundplatte 240 über Schenkel 269a bzw. 269b verbunden sind. An diesen Wellen 268a und 268b ist ein zweiter Gleiter 270 verschiebbar angebracht, an dem ein Draht 271 befestigt ist, der um eine am Schenkel 269a befestigte Umlenkscheibe 272, eine mit einer Antriebswelle eines Motors 273 verbundene Umlenkscheibe 274 sowie eine am Schenkel 269b befestigte Umlenkscheibe 275 läuft. Wenn der Motor 273 in beiden Richtungen angetrieben wird, kann der zweite Gleiter 270 in Richtung des Pfeiles A längs der Wellen 268a und 268b hin- und herbewegt werden. Durch diese Bewegung können die in Küvettenmagazin 230 enthaltenen Küvetten 212 einzeln in die Ausnehmungen 213a des Küvettenhalters 213 eingesetzt werden. Hier-

zu ist am zweiten Gleiter 270 ein Stift 270a verschiebbar angebracht, mit dem eine Schubklaue 270c verbunden und der von einer schraubenlinienförmigen Feder 270b umgeben ist. Dies ermöglicht es, die in der äußersten Stellung im Kuvettenmagazin 230 angeordnete Kuvette 212 mittels der Schubklaue 270c nachgiebig vorwärtszuschieben.

Zwischen der der Führung dienenden Welle 268b und dem Schenkel 269a ist eine gewendelte Feder 276 eingesetzt, und die Welle 268b ist auf dem Schenkel 269a verschiebbar angebracht, wodurch die Wellen 268a und 268b in Fig. 29 gesehen nach links vorgespannt sind. Wie Fig. 30 zeigt, ist der Gleiter 270 auf der Welle 268a mittels eines Linearlagers verschiebbar angebracht, steht aber mit der Führungswelle in Reibungseingriff durch eine gewendelte Feder 277 und eine Kugel 278. Der Gleiter 270 kann also gemeinsam mit der Welle 268b in einem bestimmten begrenzten Bereich bewegt werden. Mit dem anderen Ende der der Führung dienenden Welle 268b ist ein L-förmiges Glied 279 zum Stützen einer Schiene verbunden, an dem eine Führungsschiene 280 befestigt ist, die als Rinne gestaltet ist, deren Breite im wesentlichen der Breite einer Kuvette 212 entspricht. Die Führungsschiene 280 ist von Führungsrollen 281a bis 281d abgestützt und über eine verhältnismäßig kurze Strecke in Richtung des Pfeiles A bewegbar. In der Nähe der Spitze der Führungsschiene ist eine Blattfeder 282 angeordnet, die die an dieser Stelle befindliche Kuvette aus der Führungsschiene 280 herausdrückt.

Nachfolgend wird die Arbeitsweise der automatischen Kuvettenbeschickungsvorrichtung gemäß diesem Ausführungsbeispiel näher erläutert. Es wird davon ausgegangen, daß der Magazinbehälter 241 mehrere Kuvettenmagazine 230 enthält, von denen das oberste mit den an den Hebeln 248 und 249 befestigten Anschlägen 250 bzw. 251 in Eingriff steht, so daß der Magazinvorrat nicht mehr weiter nach oben bewegbar ist. Oberhalb der zweiten Öffnung 240b ist ein Kuvettenmagazin 230 angeordnet, welches von

Hebeln 256 und 257 abgestützt ist, so daß es nicht in die Öffnung 240b herunterfallen kann. Das Magazin, welches sich an der Küvettenladestellung oberhalb der zweiten Öffnung 240b befindet, enthält eine Anzahl von Küvetten 212, die der Reihe nach in die entsprechenden Ausnehmungen 213a des Küvettenhalters 213 am Drehteller 211 eingeführt werden sollen. Wenn der Motor 273 in Vorwärtsrichtung angetrieben wird, bewegt sich der Draht 271 in Fig. 29 gesehen im Uhrzeigersinn, wodurch der Gleiter 270 in Richtung A verschoben wird. Gleichzeitig wird auch die der Führung dienende Welle 268b in Richtung A bewegt, wodurch auch das die Schiene stützende Glied 279 und die Führungsschiene 280 in Richtung A bewegt werden. Während dieser Bewegung wird die erste Küvettensäule (die oberste Reihe horizontal ausgerichteter Küvetten in Fig. 29) gleichfalls in Richtung des Pfeiles A bewegt. Die Welle 268b wird so lange in Richtung A bewegt, bis eine am rechten Ende der Welle 268b vorgesehene Mutter 268c mit dem Schenkel 269a in Eingriff tritt. Danach wird nur der Gleiter 270 weiter in Richtung A bewegt. Durch diese Bewegung des Gleiters 270 wird die Küvettensäule in Richtung des Pfeiles A bewegt, und die linke Küvette wird aus der Führungsschiene 280 abgegeben und in diejenige Ausnehmung 213a des Küvettenhalters 213 eingesetzt, die sich gerade gegenüber der Führungsschiene 280 befindet. Wie schon erwähnt, hat die Küvette 212 in ihrer Hauptwand 212b den T-förmigen Vorsprung 212g, aufgrund dessen die Küvette 212 in der Ausnehmung 213a federnd nachgiebig eingeklemmt wird. Danach wird der Motor 273 in Rückwärtsrichtung angetrieben, und der Gleiter 270 und die der Führung dienende Welle 268b werden entgegengesetzt zur Richtung A bewegt, bis das die Schiene stützende Glied 279 mit dem Schenkel 269b in Berührung tritt. Während dieser Rückwärtsbewegung steht die Schubklau 270c des Gleiters 270 stets in Berührung mit der Küvette.

Durch Wiederholung des oben beschriebenen Arbeitsganges können aufeinanderfolgende Küvetten 212 in der obersten Säule gemäß



Fig. 29 den entsprechenden Ausnehmungen 213a des Kuvettenhalters 213 einzeln der Reihe nach zugeführt werden. Danach wird der Motor 273 in Umkehrrichtung angetrieben und der Gleiter 270 in die rechte Stellung gemäß Fig. 29 zurückgestellt. Dann wird der Motor 265 um ein vorherbestimmtes Ausmaß in Vorwärtsrichtung angetrieben und der Draht 263 entgegen dem Uhrzeigersinn in Fig. 29 in Umdrehung versetzt. Während dieser Bewegung wird der erste Gleiter 262 in Richtung des Pfeiles B um eine Strecke bewegt, die der Breite der Kuvette 212 entspricht, und die im Kuvettenmagazin 230 verbliebenen Kuvetten werden mittels der Schubplatte 232 in Richtung B bewegt.

So können alle Kuvetten 212 aus dem Kuvettenmagazin 230 der Reihe nach in die Reaktionsbahn gebracht werden, die der Kuvettenhalter 213 am Drehteller 211 bestimmt. Danach wird der Motor 265 in Rückwärtsrichtung angetrieben und der Gleiter 262 entgegengesetzt zur Richtung des Pfeiles B in die unterste Stellung gemäß Fig. 29 bewegt. Am Ende dieser Bewegung tritt der Gleiter 262 mit den Rollen 252 und 253 an den Hebeln 248 und 249 in Eingriff, wodurch die Hebel 248 und 249 in Stellungen geschwenkt werden, die durch strichpunktierte Linien angedeutet sind. Die ringförmigen Anschläge 250 und 251 treten außer Eingriff mit dem Kuvettenmagazin 230. Dann wird das oberste Magazin im Magazinbehälter 241 durch die erste Öffnung 240a über die Grundplatte 240 bewegt, und die Anschläge 254a und 255a treten mit ihm in Eingriff. Während die Hebel 248 und 249 verschwenkt werden, werden auch die Arme 256 und 257 durch den Eingriff der Vorsprünge 248b und 249b mit den Stiften 256b und 257b in Stellungen gedreht, die strichpunktiert angedeutet sind, so daß das leere Magazin durch die zweite Öffnung 240b herabfällt. Um die Entfernung des leeren Magazins aus der Kuvettenbeschickungsstellung zu unterstützen, werden die zum Schieben vorgesehenen Hebel 258 und 259 gemeinsam mit der Umdrehung der Arme 256 und 257 gedreht, um das Magazin nach unten zu schieben.

Schließlich wird der Motor 265 in Vorwärtsrichtung angetrieben, der Gleiter 262 in Fig. 29 gesehen nach oben bewegt und die Hebel 248, 249, 256, 257, 258 und 259 in die durchgezogenen bezeichneten Stellungen zurückgestellt. Auf diese Weise kann das neue Magazin in die Küvettenbeschickungsstellung gebracht werden.

Die Erfindung ist nicht auf die vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispiele beschränkt sondern kann auf verschiedenste Weise abgewandelt werden. So sind beispielsweise bei den vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispielen in einem einzigen Magazin hundert Küvetten enthalten; aber das Magazin kann jede beliebige Anzahl von Küvetten umfassen. Ferner kann in einem langgestreckten Magazin eine einzige Reihe aus mehreren Küvetten angeordnet sein. In diesem Fall brauchen die Küvetten im Magazin nicht in Richtung B bewegt zu werden. Ferner können die Küvetten nach entsprechender Spülung wiederholt benutzt werden, statt daß, wie hier beschrieben, benutzte Küvetten in den Abfall gehen.

Es sei auch noch darauf hingewiesen, daß der Aufbau der Küvette nicht auf die Darstellung gemäß Fig. 26A bis 26C beschränkt ist. So kann z.B. der T-förmige Vorsprung 212g an beiden Hauptwänden 212b und 212c ausgebildet sein. Ferner können dadurch Schenkel vorgesehen sein, daß die Seitenwände 212d und 212e über den Boden 212f hinaus verlängert werden. In diesem Fall kann die äußere Bodenfläche gewölbt entsprechend der halbzylindrischen inneren Bodenfläche ausgebildet sein.

Bei dem vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispiel können die Reaktionsküvetten zwangsläufig und exakt ohne Beschädigung und Befleckung der Küvetten der Reihe nach in die Reaktionsbahn gebracht werden, was eine bedeutende Erhöhung der Zuverlässigkeit und Genauigkeit der Messung garantiert. Ferner hat die automatische Küvettenbeschickungsvorrichtung einen einfachen

Aufbau und kann preisgünstig hergestellt werden. Das Eingangs- und Ausgangsfenster der Küvette wird durch die Umgebungswände wirksam vor Verschmutzung, Verletzung und Streulicht geschützt, was wiederum die Meßgenauigkeit erhöht. Da das Magazin eine Anzahl von Küvetten enthält, wird der Transport und die Handhabung der Küvetten erleichtert, ohne daß die Gefahr besteht, daß sie dabei verschmutzt oder verletzt werden. Die Küvetten können während der Analyse ohne weiteres rasch ergänzt werden, ohne daß die Messung unterbrochen werden muß.

In Fig. 31 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel eines automatischen Analysiergeräts gemäß der Erfindung für den Enzymimmunotest gezeigt, mit dem die vorstehend anhand von Fig. 2 erläuterte Sandwich-Methode durchgeführt wird. Auf einem Drehteller 312 sind in gleichmäßigen Abständen voneinander vierundzwanzig U-förmige Röhrchen 311 längs des Umfangs des Drehtellers angeordnet. Der Drehteller 312 wird in der durch Pfeil a angedeuteten Richtung intermittierend mit einer Periode von beispielsweise 15 Sekunden gedreht, während die Röhrchen 311 in einen Thermostaten eintauchen. Die Stationen, an denen die Röhrchen 311 aufgrund der schrittweisen Umdrehung des Drehtellers 312 anhalten, sind mit  $S_1$  bis  $S_{24}$  bezeichnet. Bei diesem Ausführungsbeispiel erhält ein Röhrchen 311 an der Station  $S_1$  mittels einer Probenabgabevorrichtung 313 eine Probe aus einem Probenbecher 315 einer Probenzustelleinrichtung 314, der sich gerade an der Probenabsaugstation befindet. Die Probenzustelleinrichtung 314 umfaßt vierundzwanzig Probenbecher 315, die in gleichen Abständen voneinander längs einer Scheibe angeordnet sind, die synchronisiert mit der Umdrehung des Drehtellers 312 intermittierend in Richtung des Pfeiles b gedreht wird. An der Station  $S_{17}$  erhält das Röhrchen 311 mittels einer Trägerzufuhrvorrichtung 320 einen Träger 321, beispielsweise in Form eines Kunstharzteilchens oder Glasperlchens. Der Träger 321 hat einen Durchmesser, der kleiner ist als der Innendurchmesser eines großen Öffnungsbereichs 311a des Röhrchens 311 aber größer als der Innendurchmesser eines kleinen

Öffnungsbereichs 311b desselben. An der Außenfläche des Trägers 321 ist im voraus ein Antikörper oder Antigen fixiert worden, welches die A.A.R. mit der Antigen- oder Antikörpersubstanz in der zu prüfenden Probe hervorruft. In der Trägerzufuhrvorrichtung 320 werden die Träger 321 außerdem mit einer Pufferlösung benetzt. Die in dem U-förmigen Röhrchen 311 enthaltene Reaktionsflüssigkeit wird an der Station  $S_{19}$  selektiv in einen Kolorimeter 322 gesaugt, und der in dem Röhrchen 311 an der Station  $S_{20}$  befindliche Träger 321 wird mittels einer Trägerabfuhrvorrichtung 323 entfernt. An der Station  $S_{22}$  wird in das Röhrchen 311 mittels einer zum Spülen vorgesehenen Pumpe 324 eine Spülflüssigkeit, z.B. Ionenaustauschwasser, Pufferlösung für die immunologische Analyse, physiologische Salzlösung usw. eingefüllt. An der Station  $S_2$  kann eine Pumpe 327 für Umwälzluft lösbar an die kleinen Öffnungsbereiche 311b der Röhrchen 311 angeschlossen werden, während an den Stationen  $S_{22}$  und  $S_{23}$  eine Pumpe 328 zur Entleerung lösbar an die kleinen Öffnungsbereiche 311b der Röhrchen 311 angeschlossen werden kann. Ein an der Station  $S_{24}$  befindliches U-förmiges Röhrchen erhält selektiv eine Pufferlösung 330, ein mit Enzym markiertes Reagens 331 und ein Farbreagens 332 mittels einer Reagensabgabevorrichtung 329, die als Spritze gestaltet ist.

Ein Ende eines Reaktionsröhrchens wird mit der Reagensabgabevorrichtung 329 verbunden, während das andere Ende an eine Düse 335 angeschlossen wird, die mittels einer hier nicht gezeigten Übergabeeinrichtung zu der Station  $S_{24}$  bzw. einem Behälter 333 für Spülflüssigkeit führt. Ferner ist in der Mitte des Reaktionsröhrchens ein Ventil 334 vorgesehen, an das über entsprechende Leitungen ein Behälter 330 für Pufferlösung, ein Behälter 331 für ein mit Enzym markiertes Reagens sowie ein Behälter 332 für ein Farbreagens angeschlossen ist. Durch Ändern der Stellung des Ventils 334 kann die Pufferlösung, das mit Enzym markierte Reagens bzw. das Farbreagens wahlweise dem an der Station  $S_{24}$  befindlichen Röhrchen 311 zugeführt

werden.

Das in Fig. 31 gezeigte automatische Analysiergerät arbeitet wie folgt.

Während einer ersten Umdrehung des Drehtellers 312 wird an der Station  $S_{17}$  dem dort befindlichen Röhrchen 311 ein mit der Pufferlösung benetzter Träger 321 durch den großen Öffnungsbereich 311a zugeführt. An der Station  $S_{22}$  wird dann mittels der Pumpe 324 Spülflüssigkeit intermittierend durch den großen Öffnungsbereich 311a in das Röhrchen 311 gegossen und gleichzeitig die Spülflüssigkeit durch den kleinen Öffnungsbereich 311b mittels der Pumpe 328 abgezogen. An der nächsten Station  $S_{23}$  wird etwa noch im Röhrchen 311 verbliebene Spülflüssigkeit mittels der Pumpe 328 entfernt.

An der Station  $S_{24}$  erhält das Röhrchen 311 durch den großen Öffnungsbereich 311a mittels der Abgabevorrichtung 329 eine gegebene Menge der Pufferlösung, nachdem das Ventil 334 so umgestellt wurde, daß es mit dem Behälter 330 für die Pufferlösung verbunden ist. An der Station  $S_1$  wird eine gegebene Menge einer Probe mittels der Probenabgabevorrichtung 313 aus dem an der Probenabsaugstation befindlichen Probenbecher 315 der Probenzustelleinrichtung 314 in das Röhrchen 311 abgegeben. Als nächstes erhält das Röhrchen 311 an der Station  $S_2$  einen Luftstrom von der Pumpe 327, der die Pufferlösung und die Probe in dem Röhrchen 311 aufrührt. Hierdurch wird eine erste A.A.R. einganggesetzt. Die Trägerzufuhrvorrichtung 320, die Abgabevorrichtung 325 für Pufferlösung, die Probenabgabevorrichtung 313 und die Probenzustelleinrichtung 314 werden nach einmaliger Betätigung für die entsprechenden U-förmigen Röhrchen stillgesetzt.

Während einer zweiten Umdrehung des Drehtellers 312 wird an der Station  $S_{22}$  die Flüssigkeit aus dem Röhrchen 311 über den kleinen Öffnungsbereich 311b mittels der Pumpe 328 abgesaugt

und gleichzeitig Spülflüssigkeit durch den großen Öffnungsbereich 311a mittels der Pumpe 324 intermittierend eingefüllt. Die im Röhrchen verbliebene Spülflüssigkeit wird an den Stationen  $S_{22}$  und  $S_{23}$  entleert. Auf diese Weise wird das U-förmige Röhrchen 311 und der darin enthaltene Träger 321 vollkommen gespült, um eine erste B-F-Trennung zu verwirklichen. An der Station  $S_{24}$  wird dann eine gegebene Menge des mit Enzym markierten Reagens durch den großen Öffnungsbereich 311a mittels der Reagensabgabe 329 in das U-förmige Röhrchen 311 abgegeben, nachdem das Ventil 334 auf den Behälter 331 für das mit Enzym markierte Reagens umgeschaltet wurde. An der Station  $S_2$  wird durch die Zufuhr eines Luftstroms mittels der Pumpe 327 durch den kleinen Öffnungsbereich 311b das Reagens und der Träger so stark aufgerührt, daß eine zweite A.A.R. stattfindet.

Während einer dritten Umdrehung des Drehtellers 312 wird an der Station  $S_{22}$  das U-förmige Röhrchen 311 und der Träger mittels der Pumpe 324 und der Pumpe 328 gespült, um eine zweite B-F-Trennung zu verursachen. Als nächstes wird nach Umschalten des Ventils 334 auf den Behälter 232 für das Farbreagens dem U-förmigen Röhrchen 311 mittels der Reagensabgabevorrichtung 329 eine gegebene Menge des Farbreagens zugeführt. Das Farbreagens und der Träger wird mittels der Pumpe 327 durch Luft umgerührt, damit eine Reaktion zwischen dem Farbreagens und dem der Markierung dienenden Enzym des an den Träger 321 gebundenen, mit Enzym markierten Reagens ausgelöst werden kann.

Bei einer vierten Umdrehung des Drehtellers 312 wird an der Station  $S_{19}$  die Reaktionsflüssigkeit aus dem Röhrchen 311 in den Kolorimeter 322 zur Farbmessung abgesaugt.

An der Station  $S_{20}$  wird der Träger 321 mittels der Trägerabfuhrvorrichtung 323 durch den großen Öffnungsbereich 311a aus dem Röhrchen 311 gesaugt. An der Station  $S_{22}$  erhält das Röhr-

chen 311 mittels der Pumpe 324 durch den großen Öffnungsbereich 311a Spülflüssigkeit, die mittels der Pumpe 328 wieder abgesaugt wird. Die im Röhrchen verbliebene Spülflüssigkeit wird an der Station S<sub>23</sub> mittels der Pumpe 328 entfernt. Damit ist das Röhrchen 311 für die nächste Zufuhr eines Trägers vorbereitet. Während der vorstehend beschriebenen Arbeitsgänge wird die Düse 335 nach Beendigung jeder Reagensabgabe in den Behälter 333 für Spülflüssigkeit bewegt, um die Innen- und Außenwände der Düse 335 mittels der Reagensabgabevorrichtung 329 in Form der Spritze zu säubern.

Die Erfindung ist nicht auf die vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispiele beschränkt sondern kann in vielfacher Hinsicht abgewandelt und geändert werden. Bei den hier beschriebenen Ausführungsbeispielen wird ein mit Enzym markiertes Reagens für einen Enzymimmunotest verwendet; es können aber auch Radioimmunotests oder Fluoreszenzimmunotests durchgeführt werden. Ferner ist es nicht immer nötig, eine kreisförmige Reaktionsbahn zu haben, sondern die Reaktionsbahn kann auch einer schlangenförmigen Kette folgen. Bei den unter Verwendung von Trägern durchgeführten Ausführungsbeispielen kann auch eine direkte Farbmessung vorgenommen werden, während der die Prüf- flüssigkeit im Reaktionsgefäß bleibt. Wenn in diesem Fall der Träger die Messung beeinflusst, kann er vor der Farbmessung aus dem Reaktionsgefäß entfernt werden. Alle vorstehend beschriebenen Ausführungsbeispiele arbeiten mit einer einzigen Spül- vorrichtung; es können aber auch mehrere Spülvorrichtungen vorgesehen sein. So können beispielsweise bei dem in Fig. 3 gezeigten Ausführungsbeispiel zwei Spülvorrichtungen an ein- ander diametral gegenüberliegenden Stellen vorgesehen sein und die erste Spülung und zweite B-F-Trennung von der ersten Spül- vorrichtung und die erste B-F-Trennung und letzte Spülung von der zweiten Spülvorrichtung vorgenommen werden. Die Anzahl Spülvorrichtungen kann auch gegenüber dem Fall verringert wer- den, bei dem vier Spülvorgänge mit vier getrennten Spülvor- richtungen durchgeführt werden. Bei den Ausführungsbeispielen

unter Verwendung von Trägern können außerdem die Reaktionsgefäße abgeführt werden.

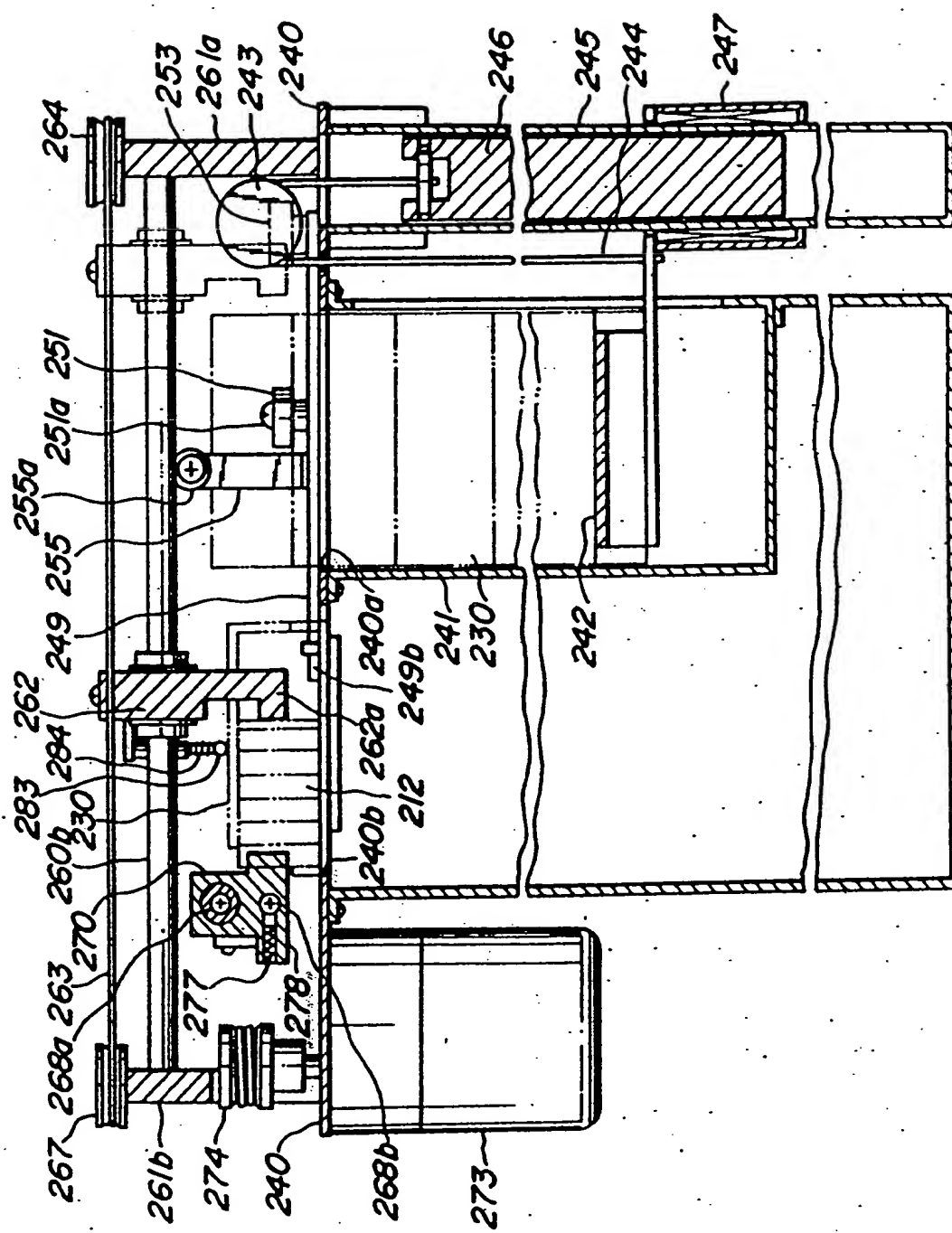
Bei den hier beschriebenen Ausführungsbeispielen wird eine einzige Bestimmung in einer einzigen Reaktionsbahn vorgenommen, es können aber auch mehrere Bestimmungen oder Untersuchungen in einer einzigen Reaktionsbahn erfolgen. Um die Zuverlässigkeit der Analyse zu erhöhen, kann ferner dieselbe Bestimmung in zwei Reaktionsbahnen erfolgen. Obwohl vorgesehen ist, die Reagenzien und Pufferlösung an verschiedenen Stellen abzugeben, kann diese Abgabe auch an der gleichen Station erfolgen. Auch das Umrühren kann nur an einer einzigen Stelle vorgesehen sein. Bei dem in Fig. 5 gezeigten Ausführungsbeispiel kann die Abgabe der Pufferlösung vor der Zufuhr des Trägers mittels der Abgabevorrichtung 25 erfolgen, und dann kann die gesonderte Abgabevorrichtung 31 für Pufferlösung fehlen.

Bei den Ausführungsbeispielen gemäß Fig. 21 und 24 wird die Küvette nach der Küvettenzufuhr aber vor der Abgabe der Probe gespült. Da jedoch die Küvette nach der Analyse aus dem Drehteller entfernt wird, kann auf die vorherige Spülung verzichtet werden. Ferner kann die Prüfflüssigkeit der Farbmessung dadurch unterzogen werden, daß die Prüfflüssigkeit aus der Küvette in die Strömungszelle eines getrennten Kolorimeters eingeführt wird. Dann kann auf die Abgabe der Reaktionsstopflüssigkeit verzichtet werden. Bei den hier beschriebenen Ausführungsbeispielen dient als Küvette ein flacher Kasten; aber die Küvette kann jede beliebige Gestalt haben. Um die Reaktion stabiler zu gestalten, kann die Küvette ferner längs der Reaktionsbahn in einen Thermostaten eintauchen.

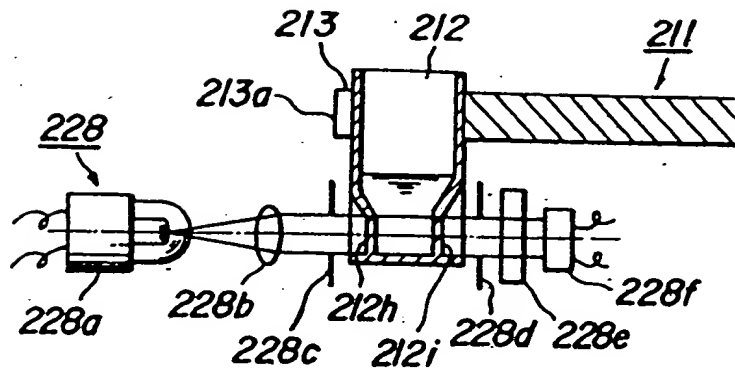
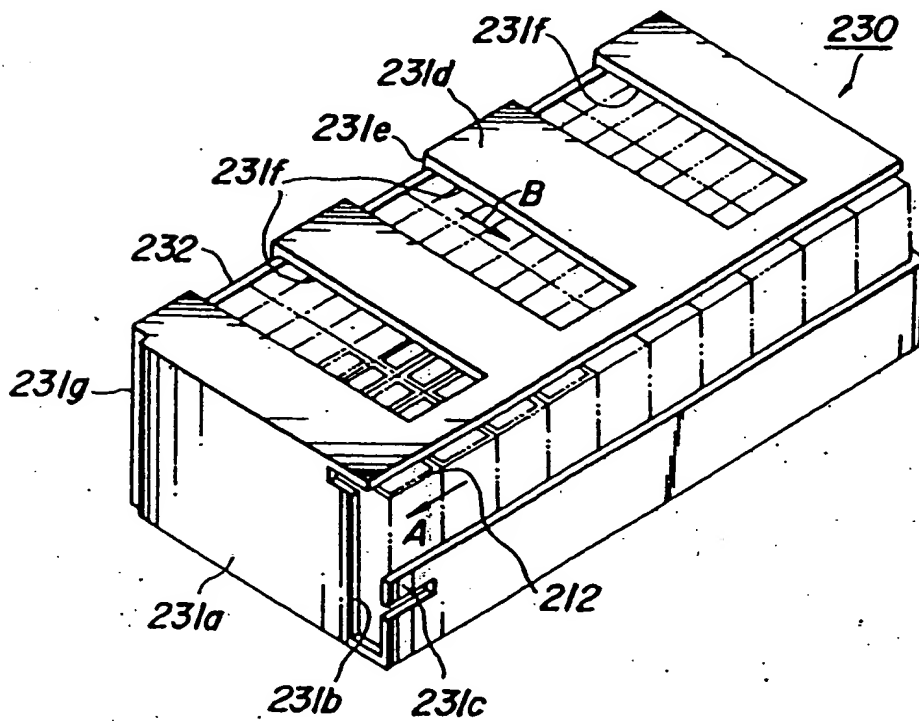


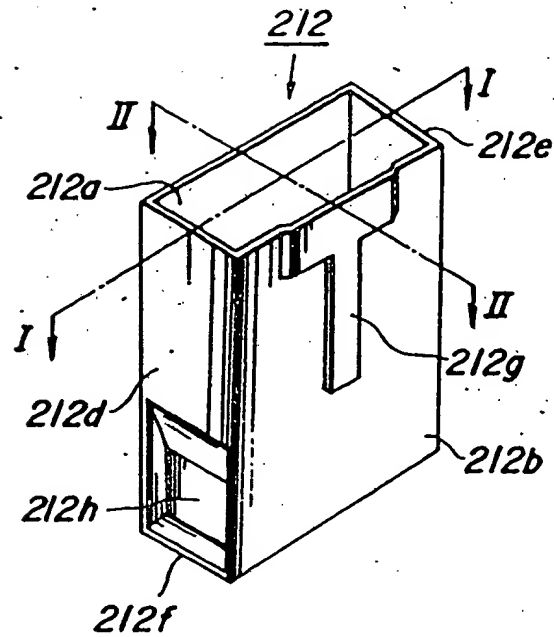
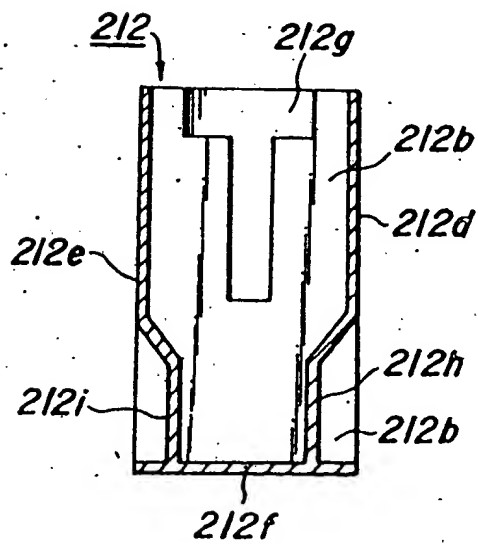
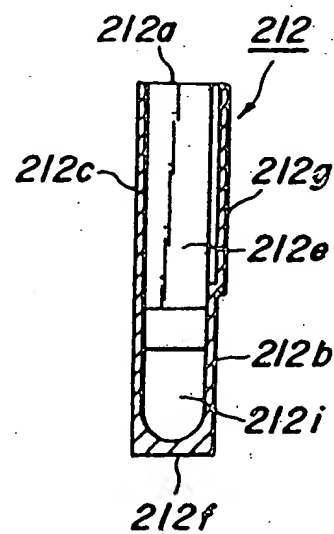


FIG.30





**FIG. 27****FIG. 28**

**FIG. 26A****FIG. 26B****FIG. 26C**

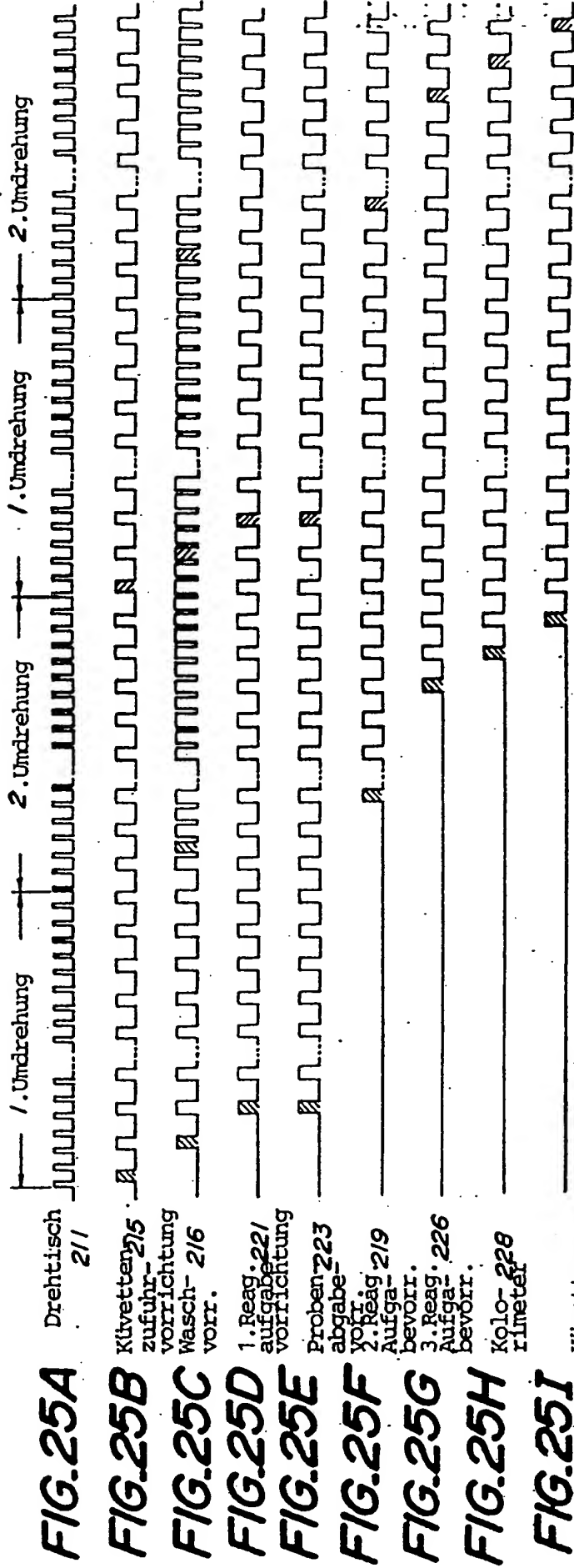
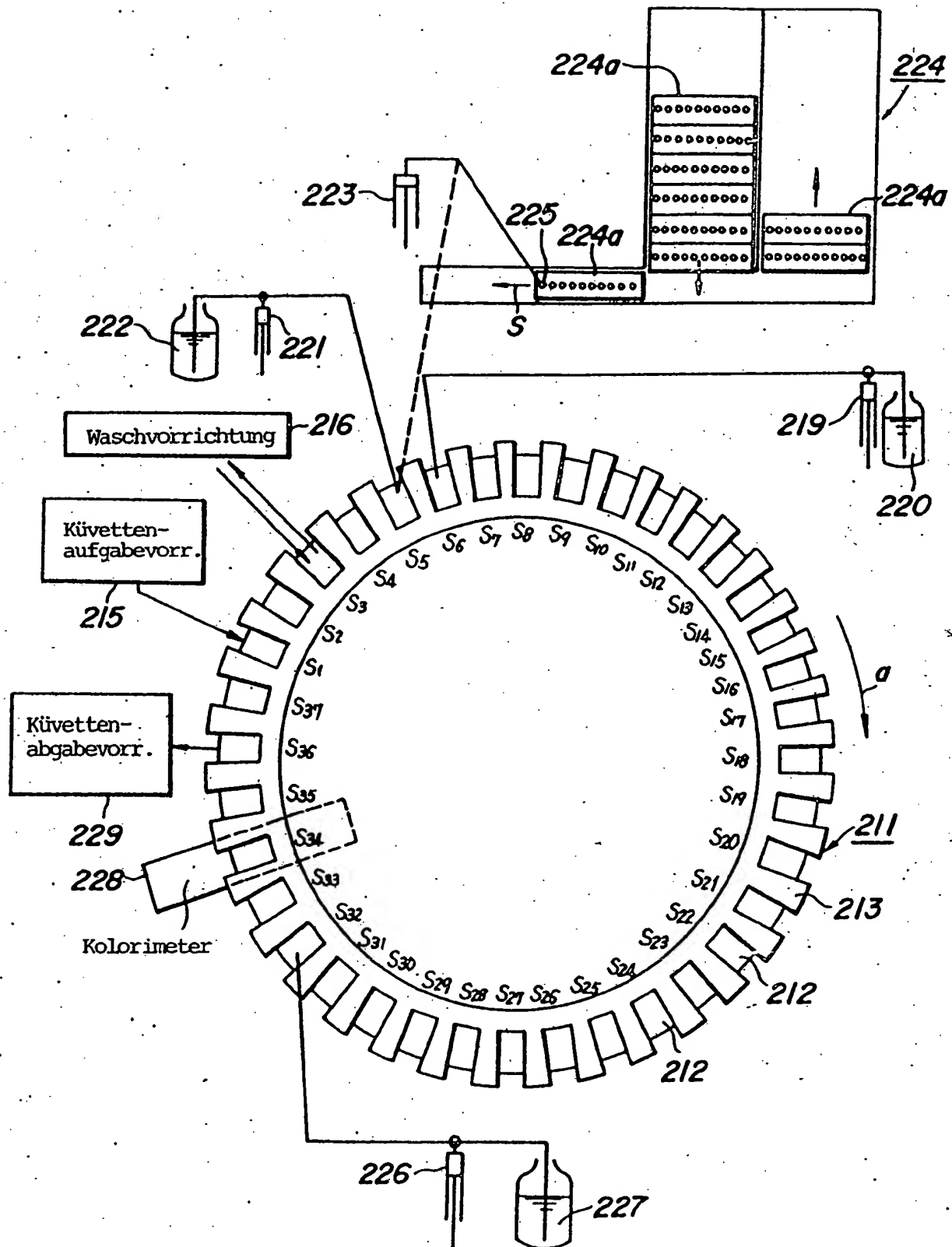


FIG. 24



1. Umdrehung 2. Umdrehung 3. Umdrehung / Umdrehung

**FIG.23A** Drehtisch  
2/1

**FIG.23B** Küvetten 2/5  
zufuhr-  
vorrichtung  
**FIG.23C** Wasch- 2/6  
vorr.

**FIG.23D** 1. Reag. 2/7  
Aufgabe-  
vorrichtung  
**FIG.23E** Proben- 2/3  
abgabevorr.

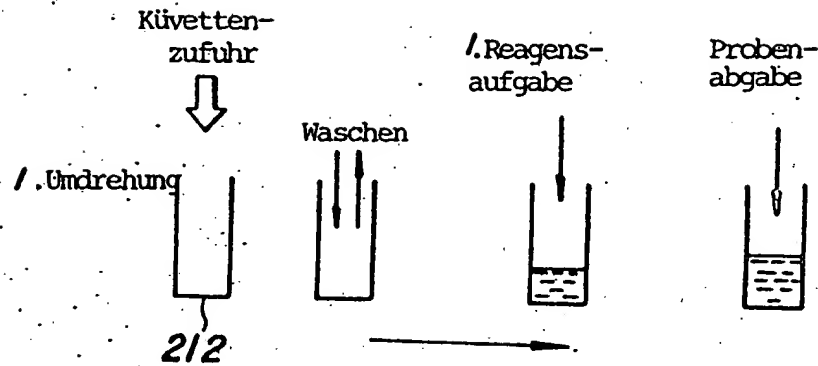
**FIG.23F** 2. Reag. 2/1  
Aufgabe-  
vorrichtung  
**FIG.23G** 3. Reag. 2/9  
Aufgabe-  
vorrichtung  
**FIG.23H** 4. Reag. 2/6  
Aufgabevorr.

**FIG.23I** Kolori- 2/8  
meter

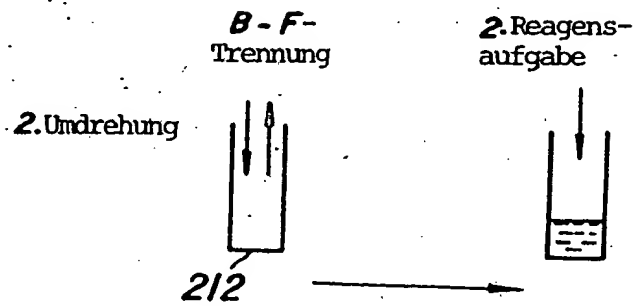
**FIG.23J** Küvetten 2/9  
abfuhr-  
vorrichtung



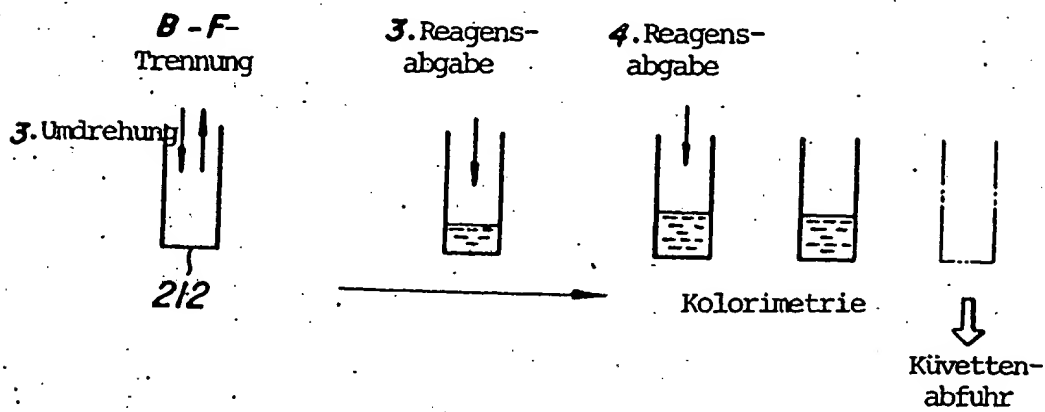
**FIG.22A**



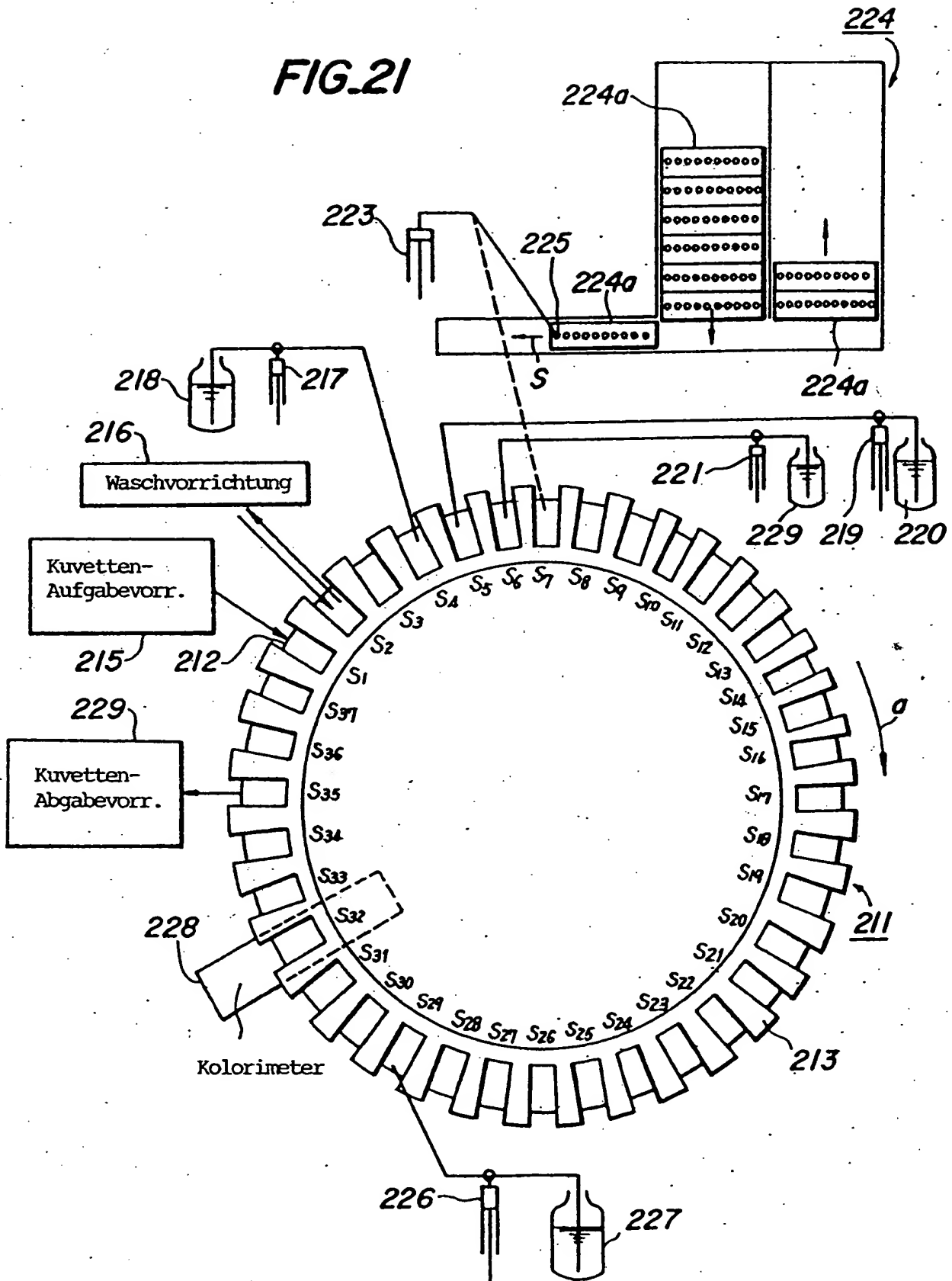
**FIG.22B**



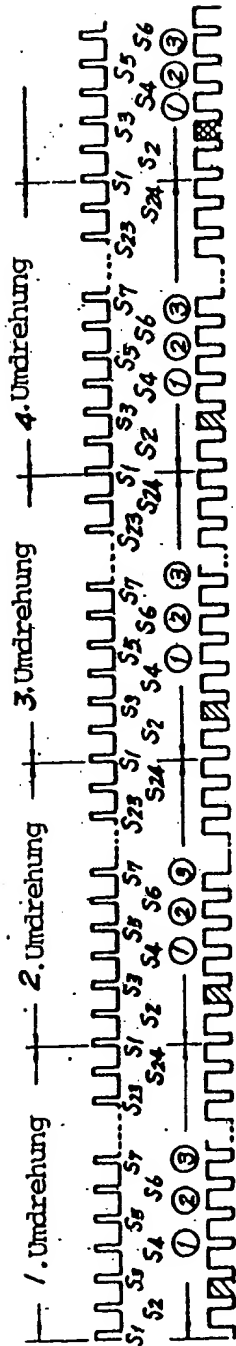
**FIG.22C**



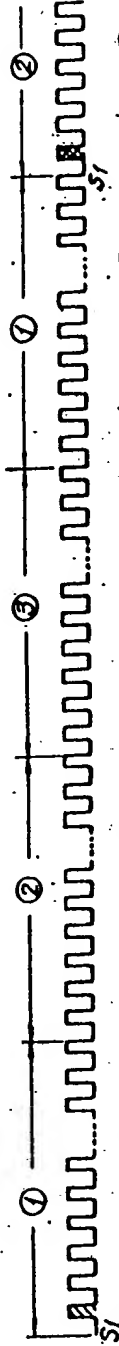
224



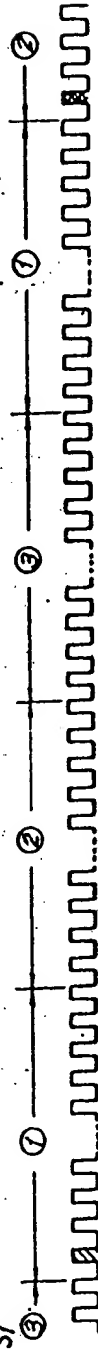
**FIG 204** Drehtisch/3/



**FIG. 20B**



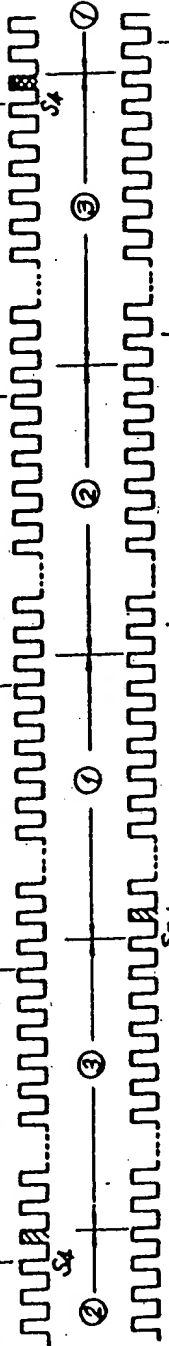
**FIG. 20C**



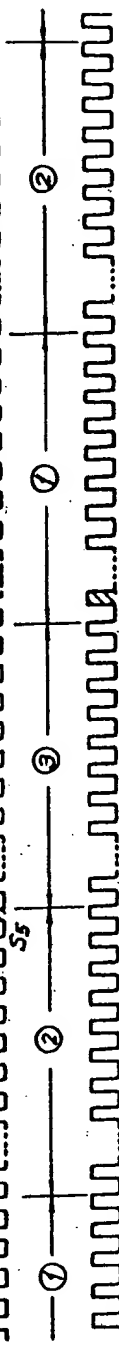
1. Reag. 135  
Aufgabenvorl.:



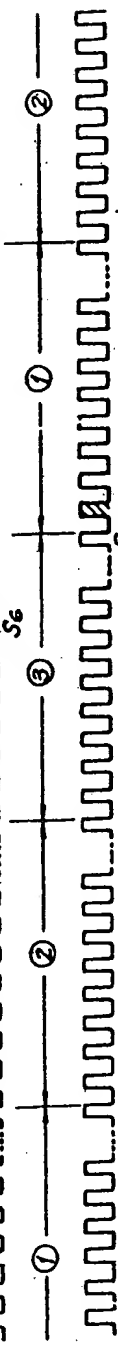
Probenab-137  
gabevorr.



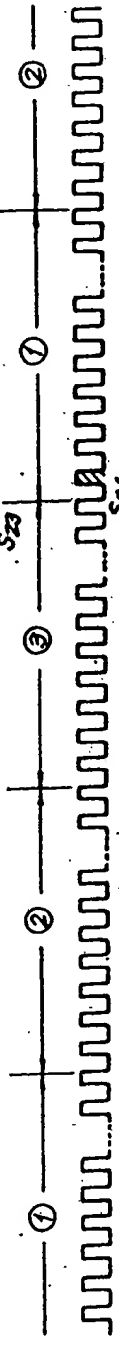
2. Reag. / 39  
Aufgabe-  
vorrichtung



3. Reag. 141  
Aufgabe-  
vorrichtung



**FIG. 20H**



**FIG. 201**  
Trägerabfuhr 744  
vorrichtung



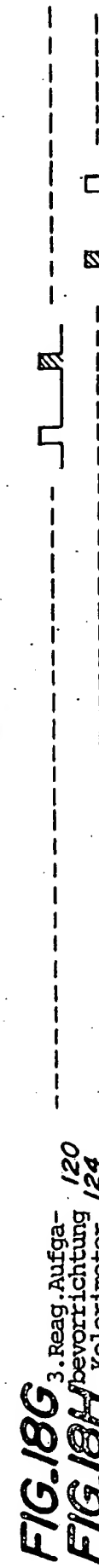
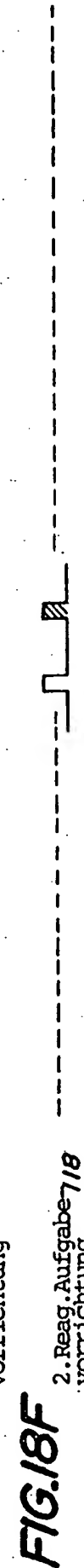
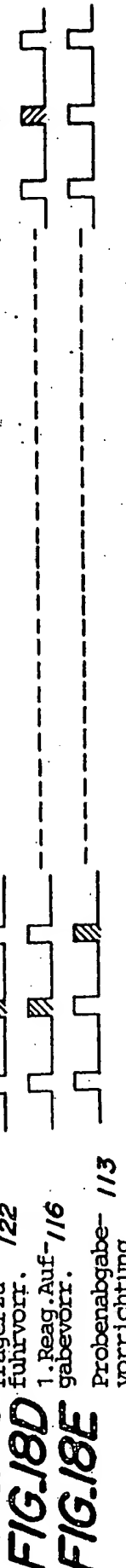
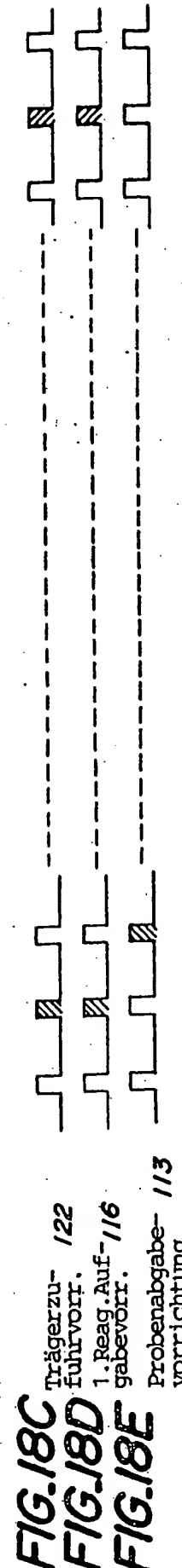
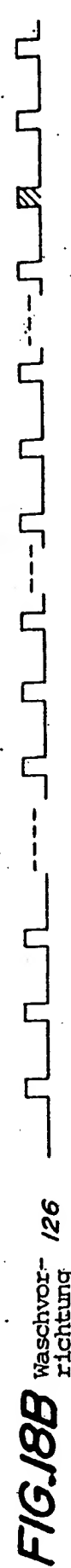
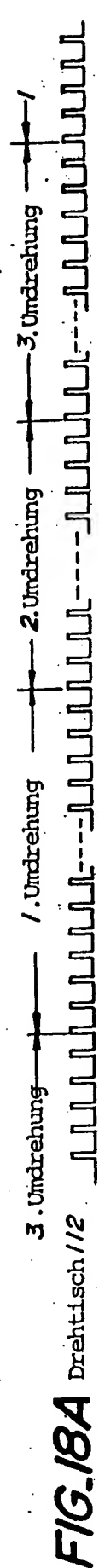
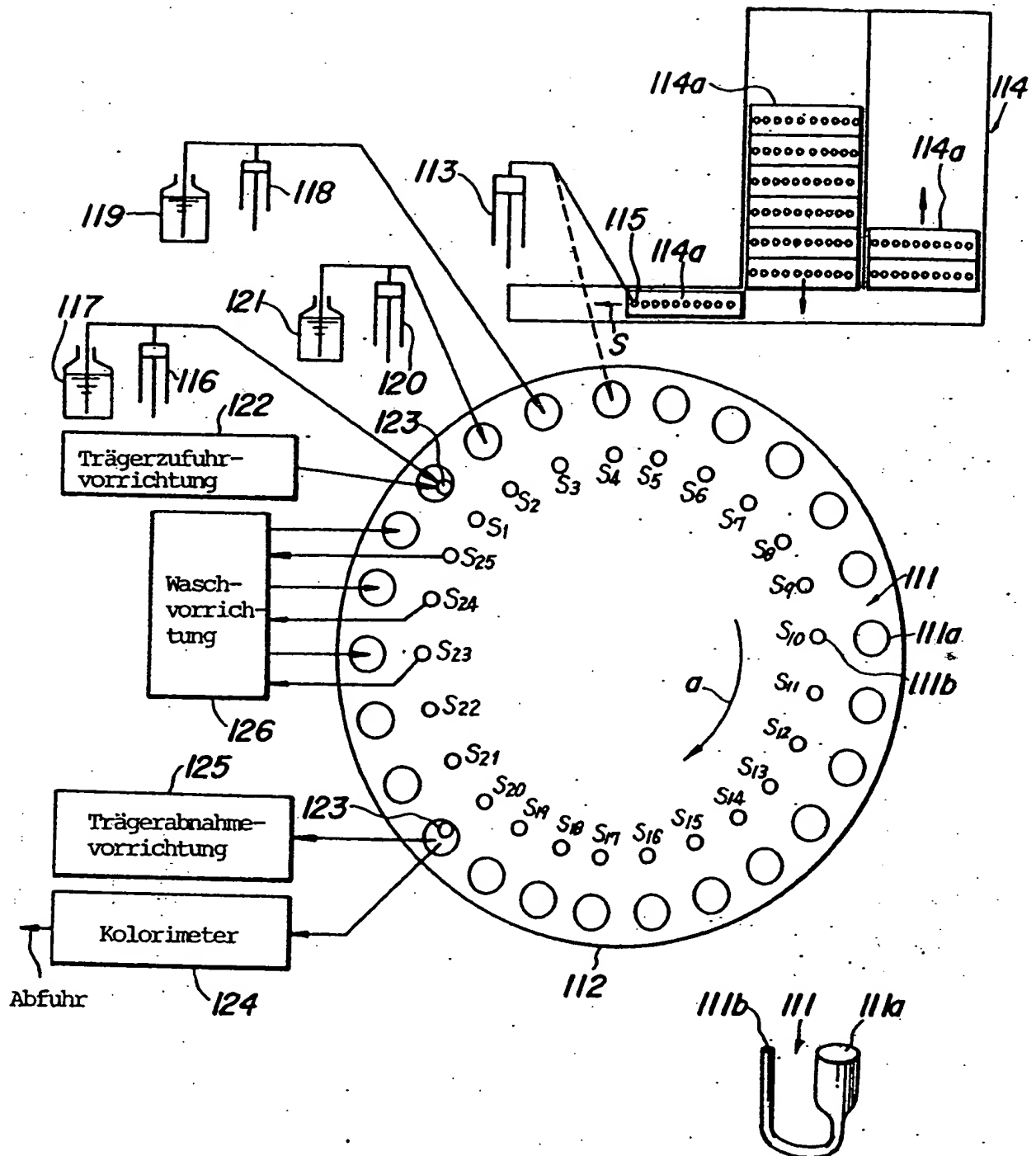
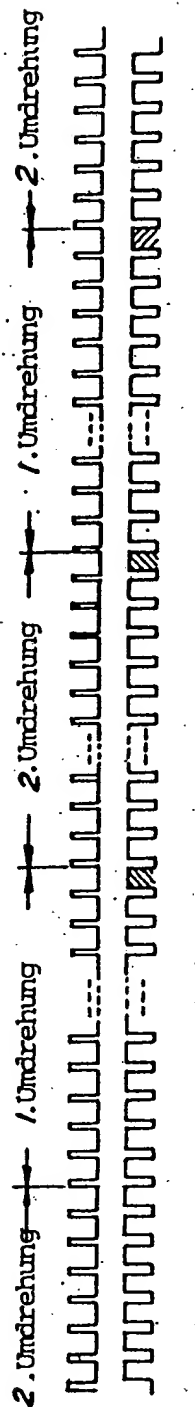
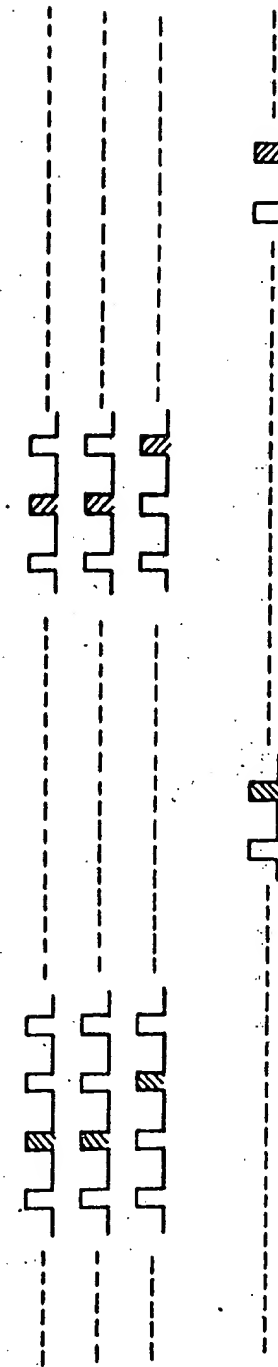


FIG. 17





**FIG. 16A** Drehtisch  
1/2  
**FIG. 16B** Waschvor 26  
richtung

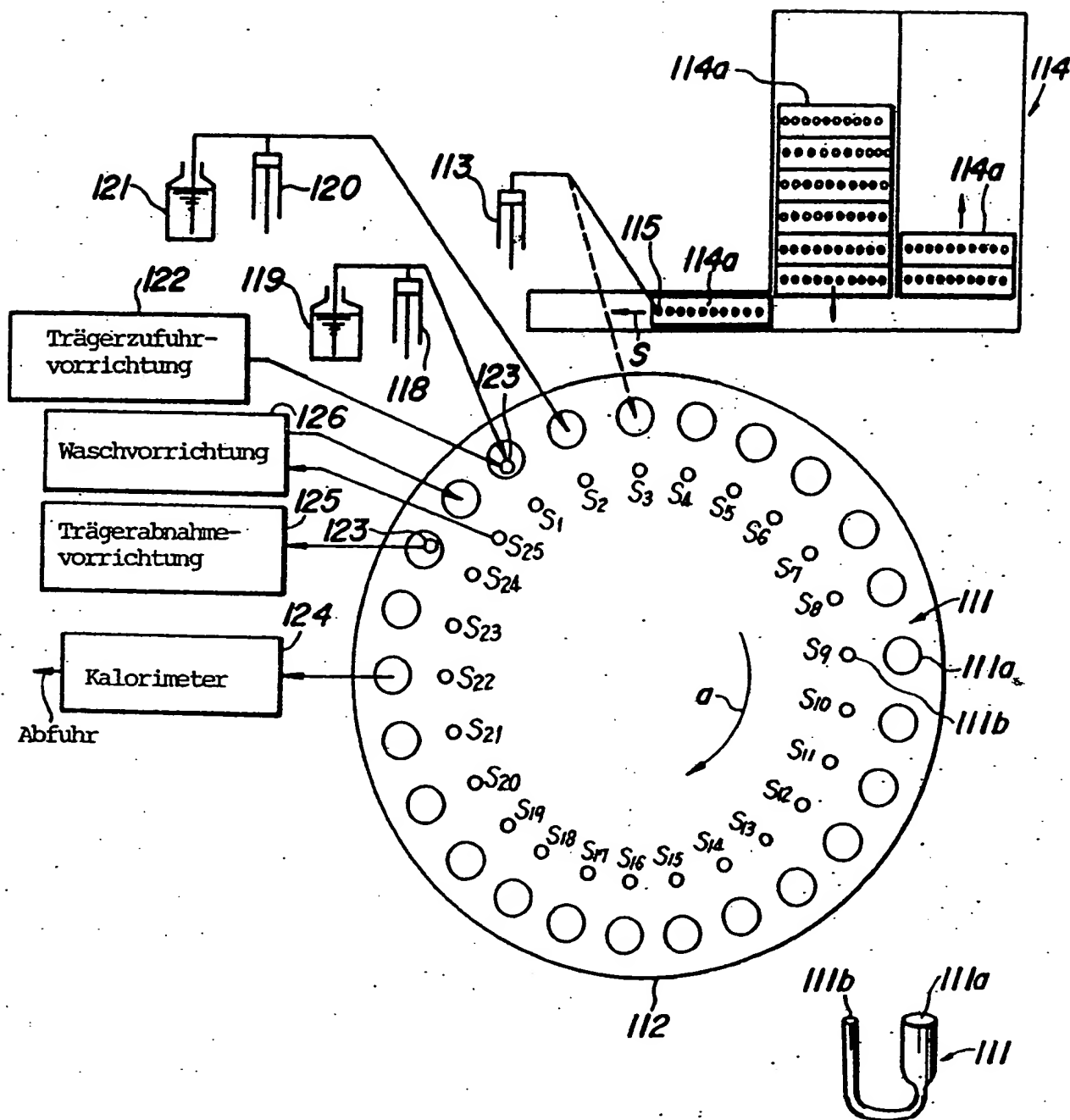


**FIG. 16C** Träger- 22  
zufuhr- 22  
**FIG. 16D** 2. Reag. 118  
Aufgabe 118  
**FIG. 16E** Proben- 113  
abgabe 113  
**FIG. 16F** 2. Reag. 120  
Aufgabe 120

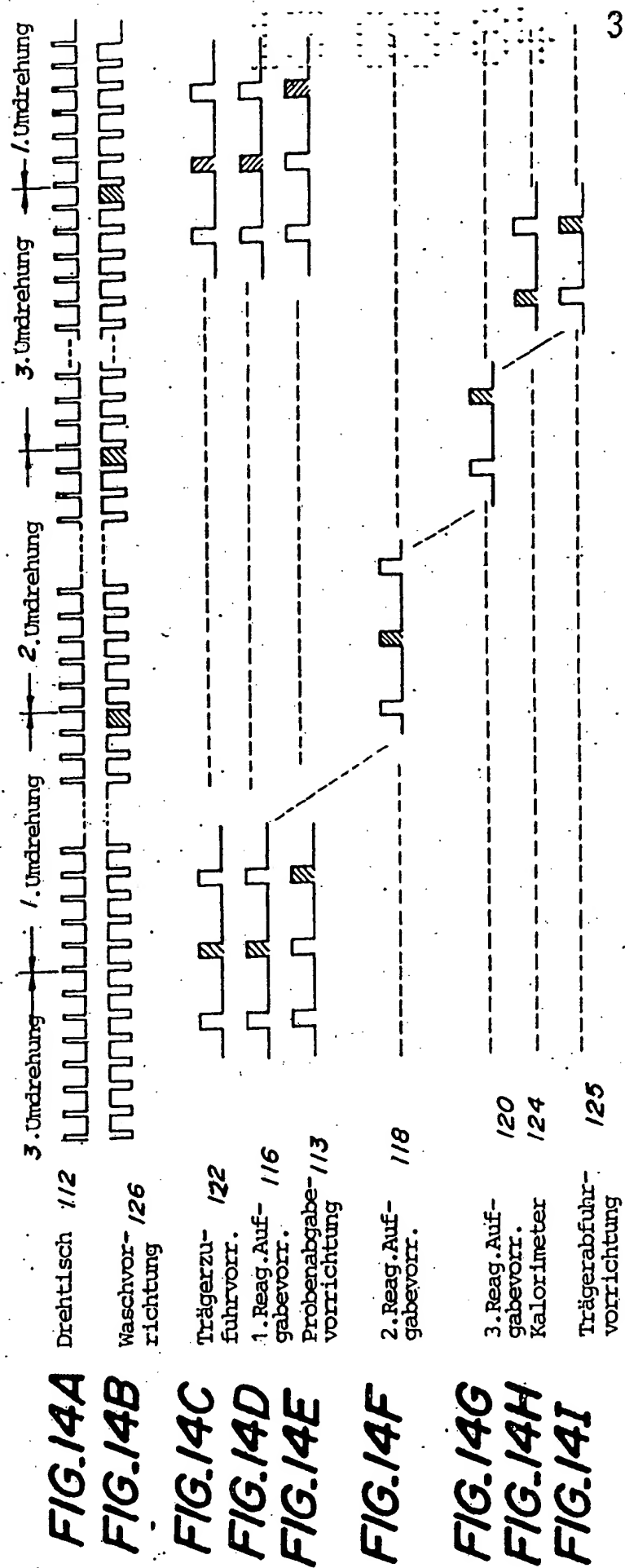


**FIG. 16G** Kolorimeter 24  
**FIG. 16H** Träger 25  
fuhr 25

FIG.15







**FIG.13A**

79

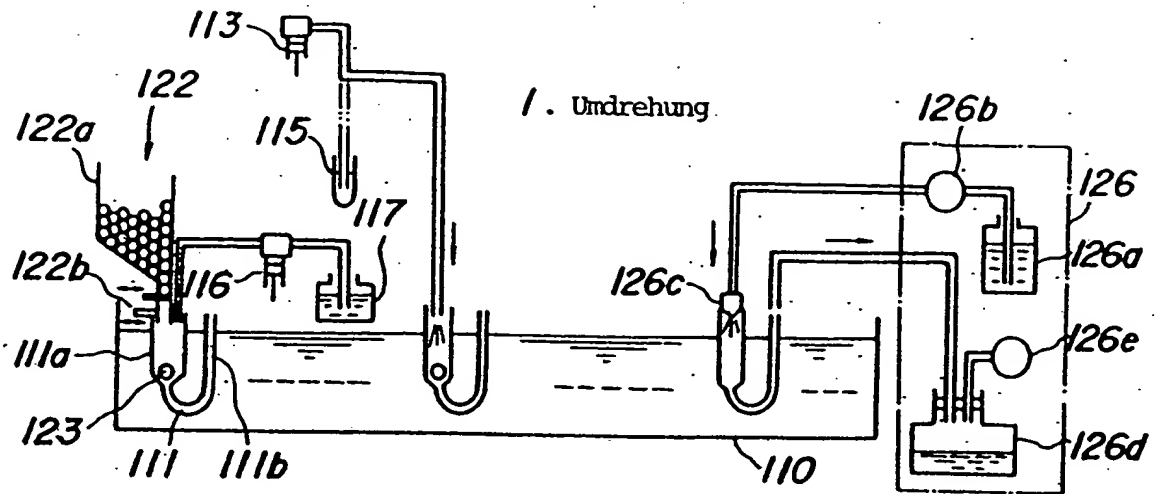
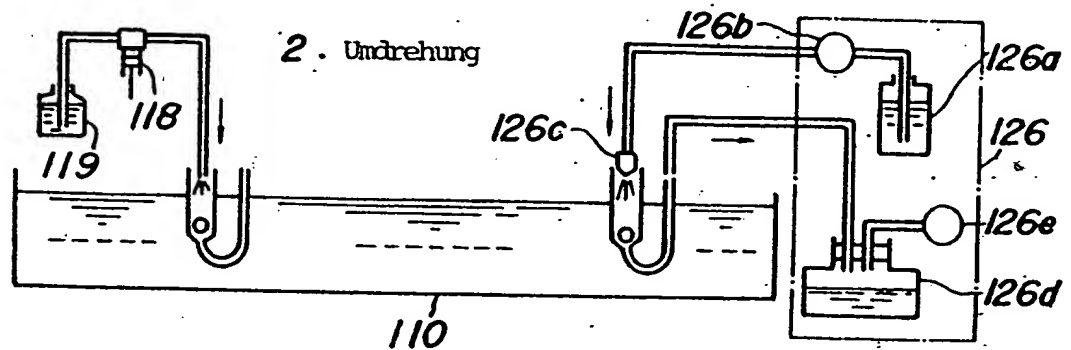
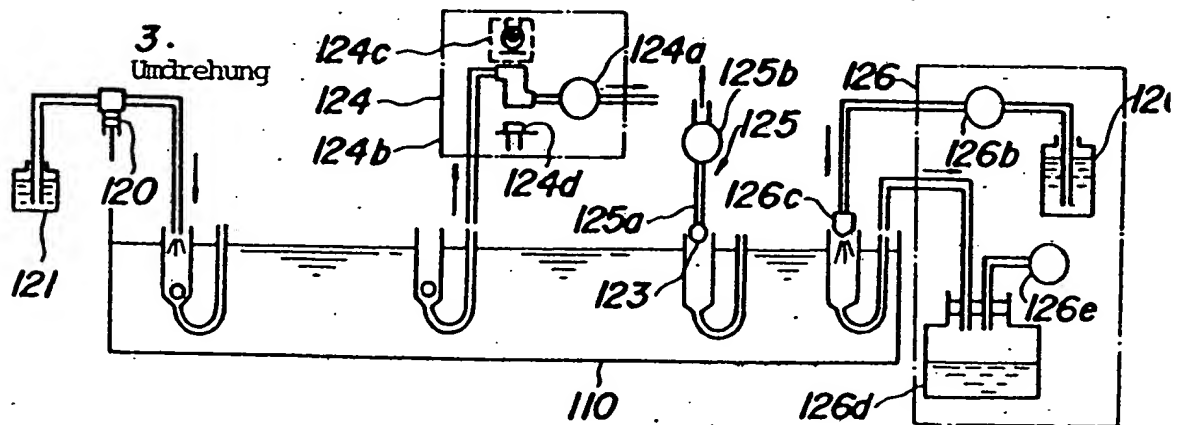
**FIG.13B****FIG.13C**

FIG. 12

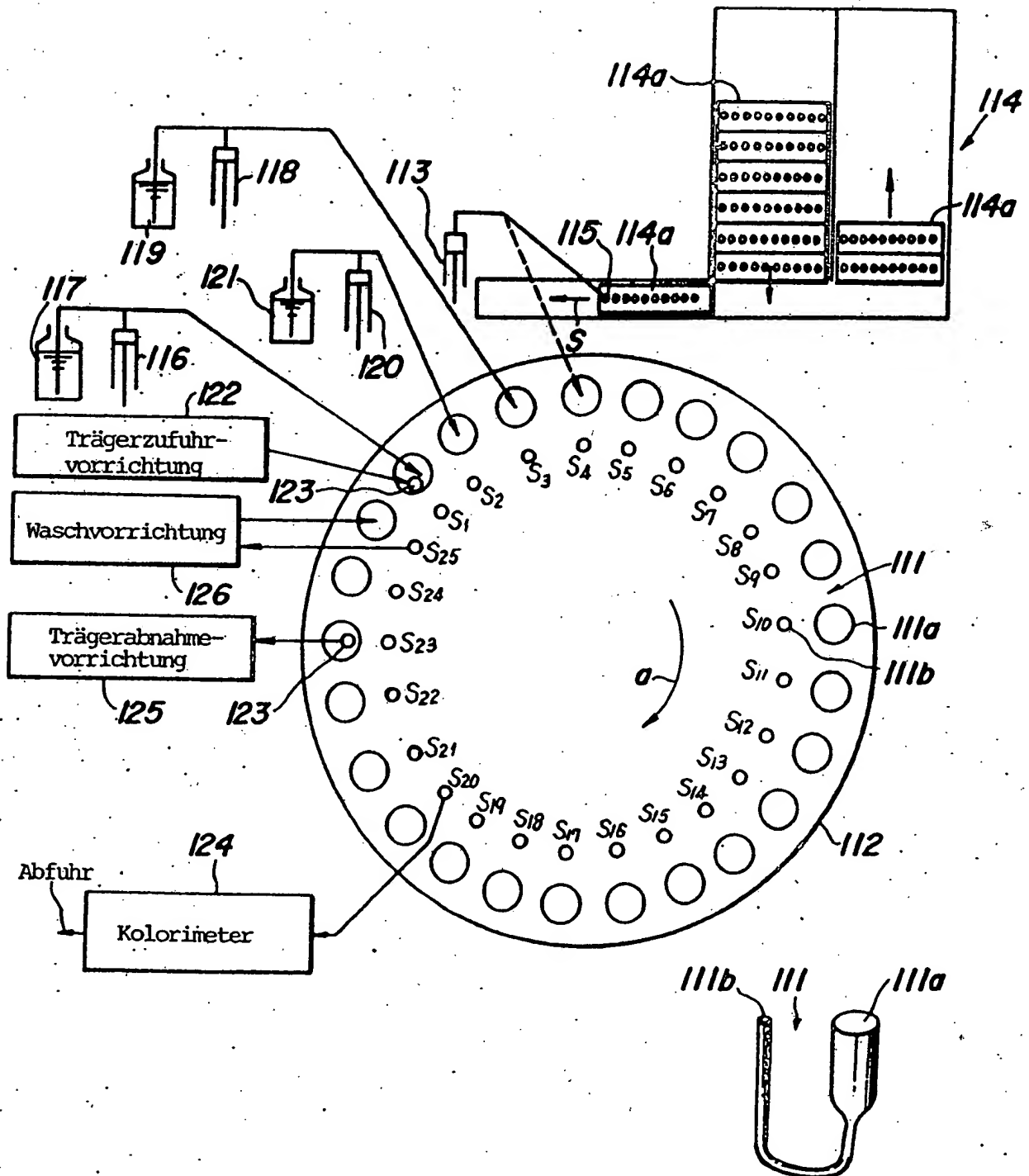


FIG. 11

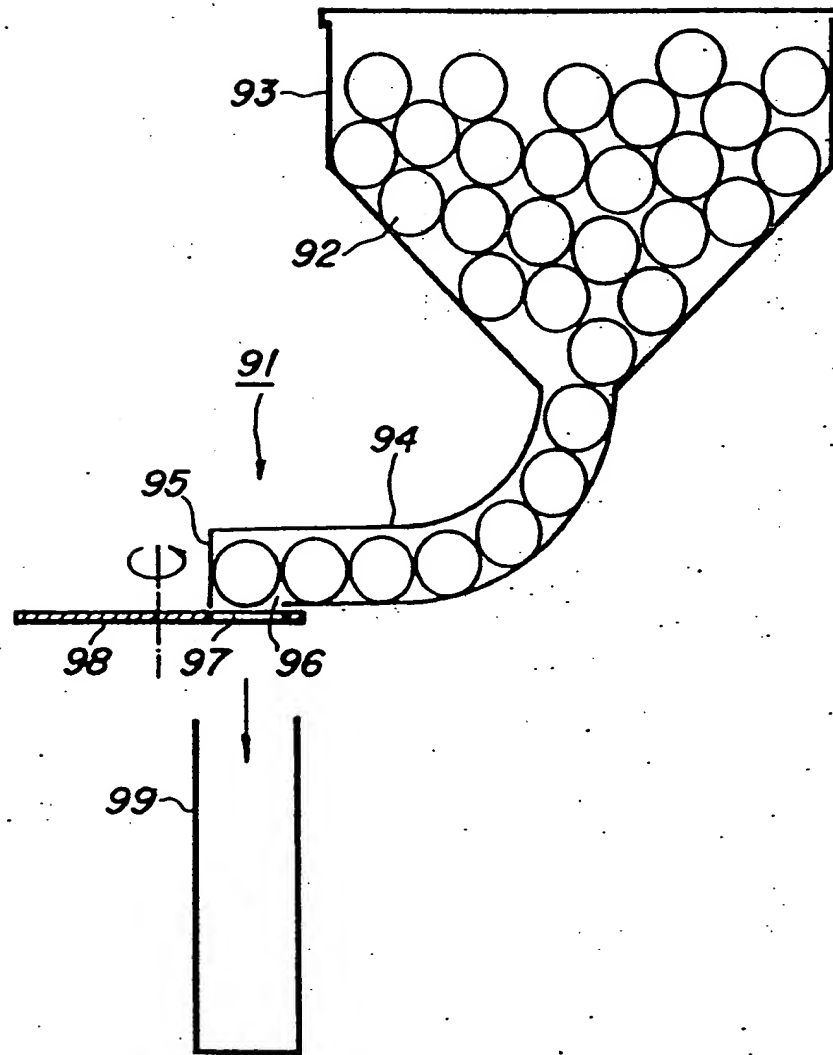


FIG.10

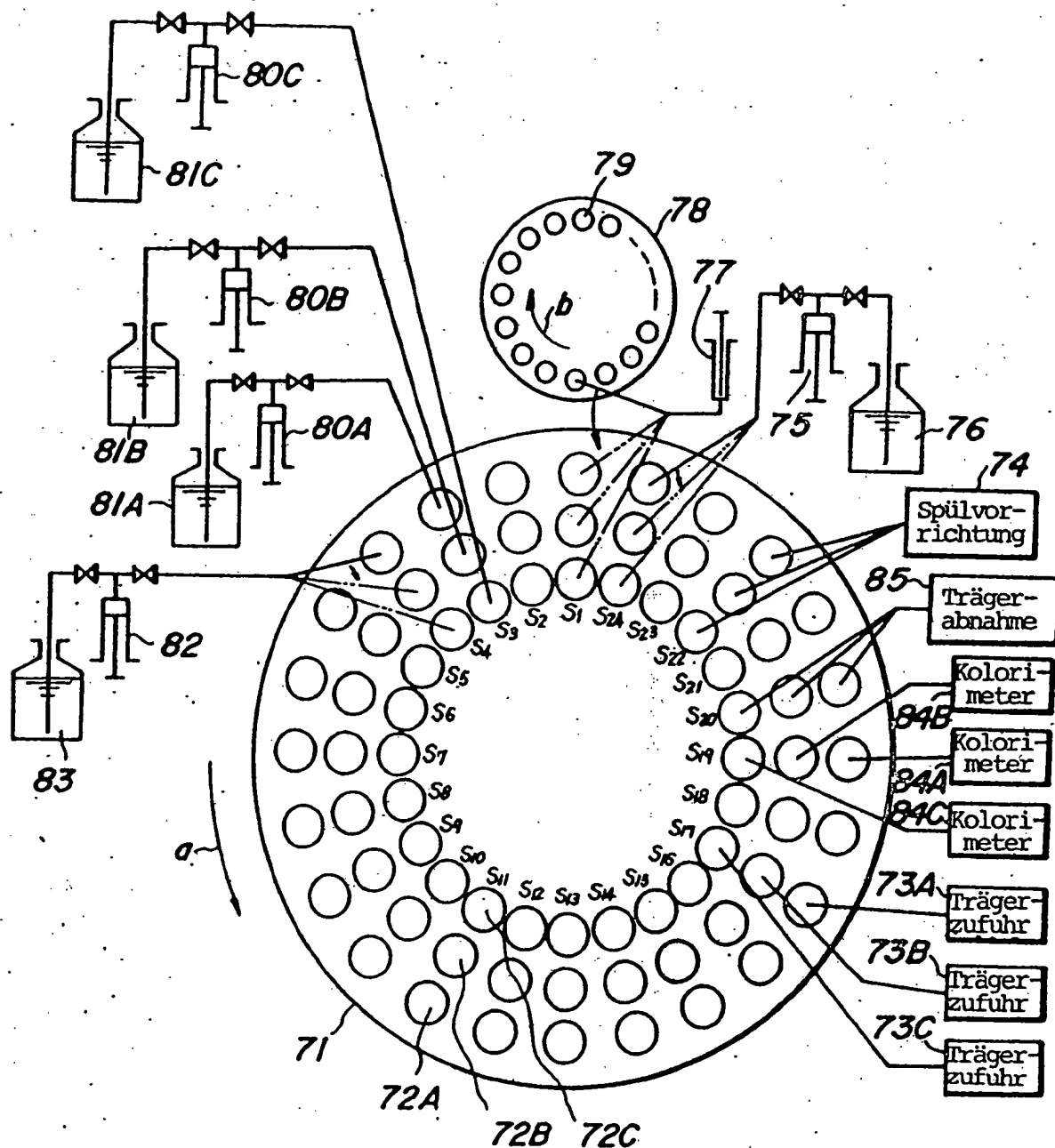


FIG. 9

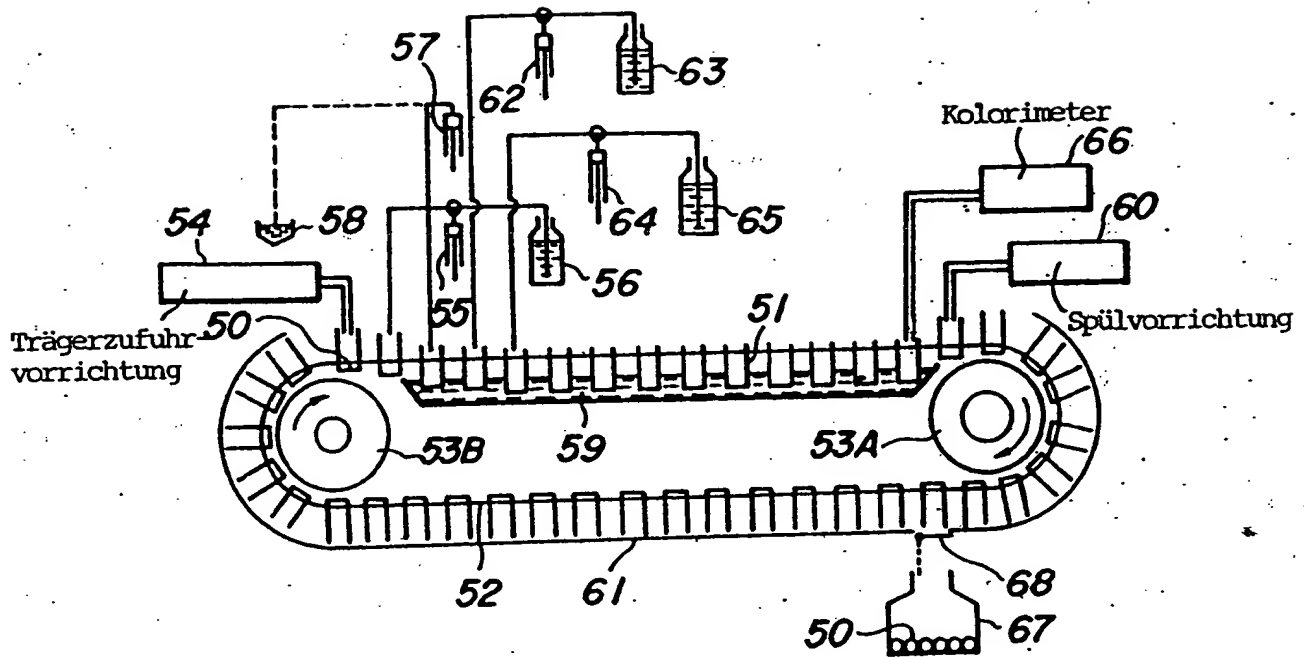


FIG. 8

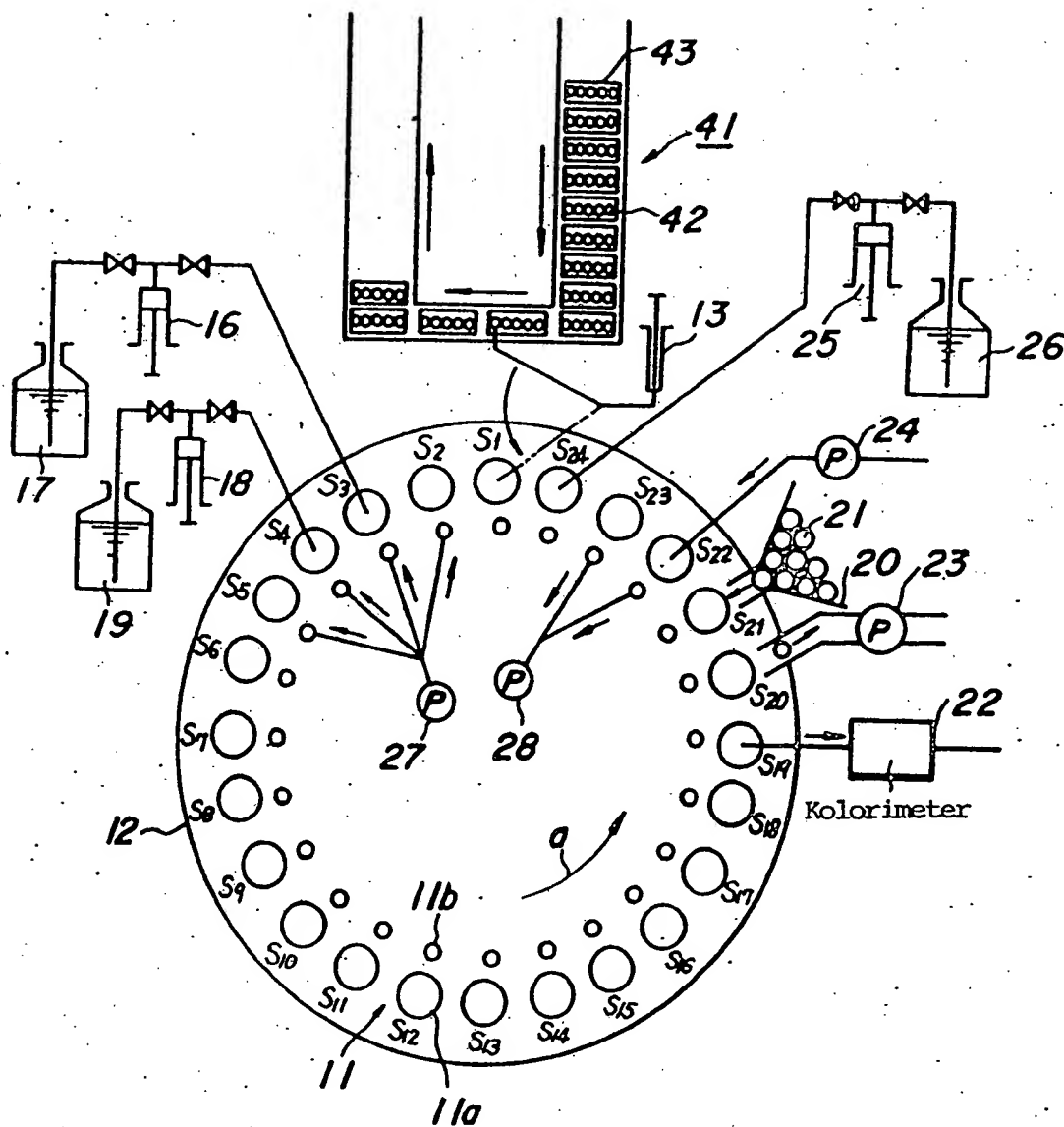


FIG. 7A

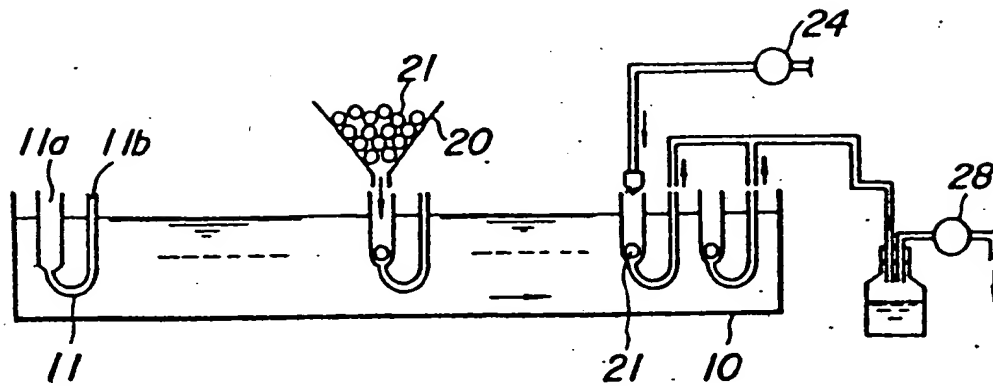


FIG. 7B

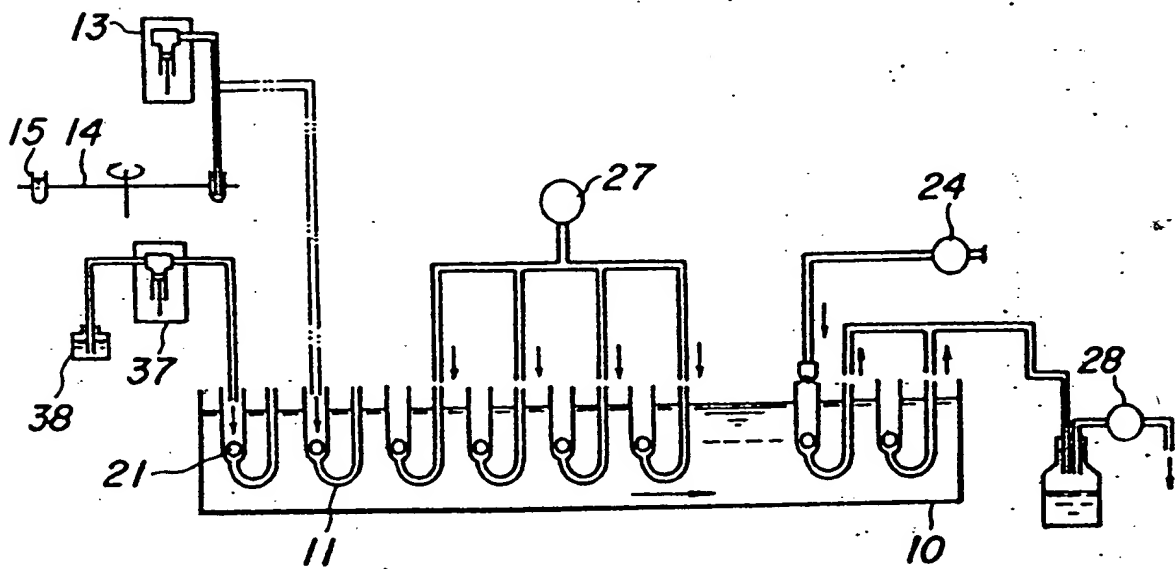


FIG. 7C

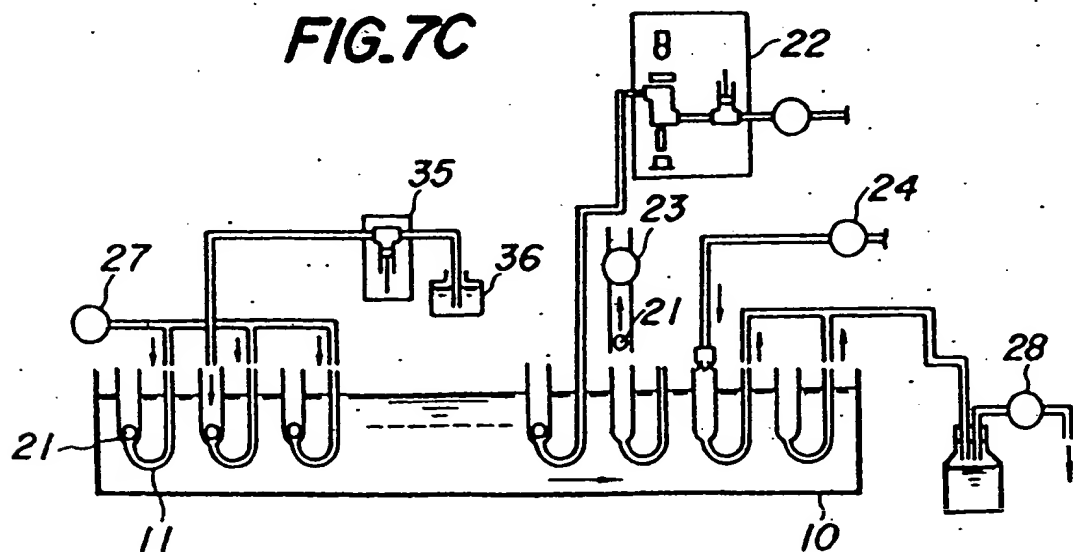
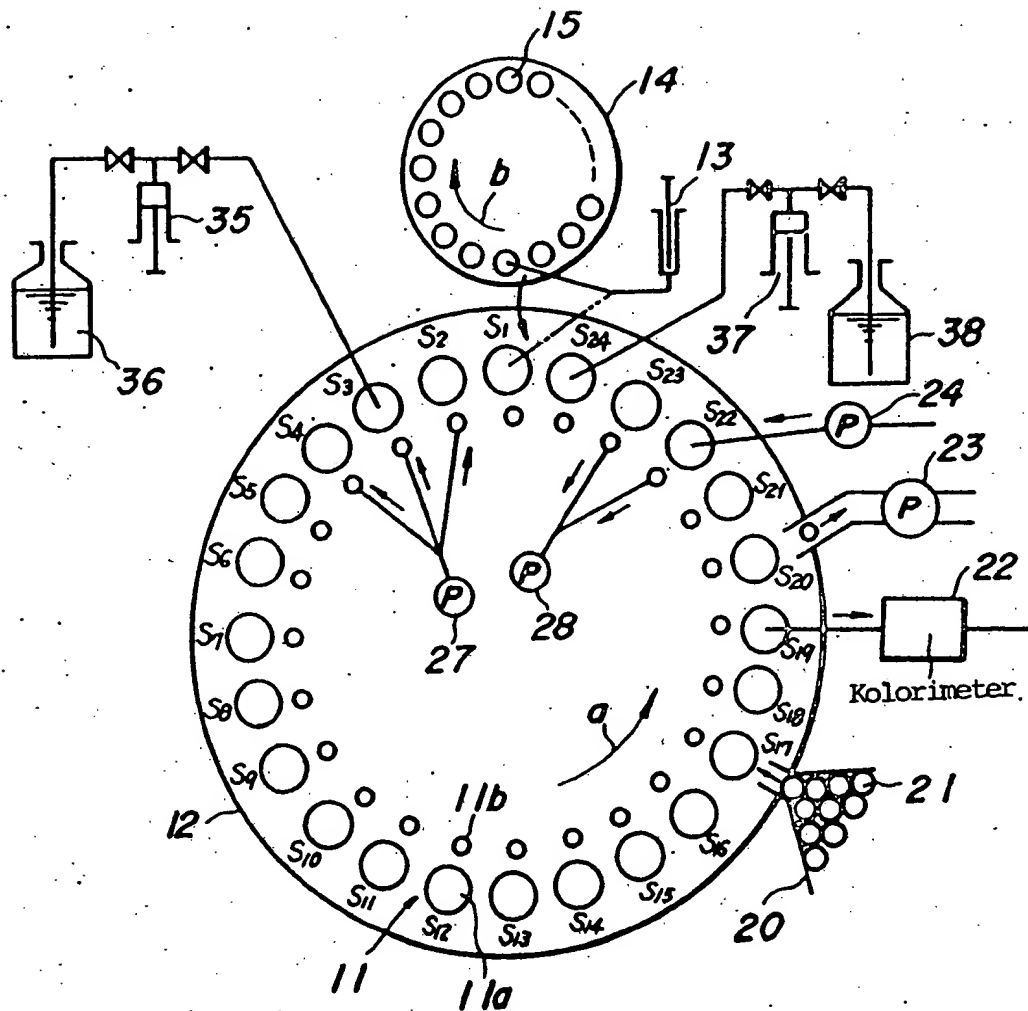
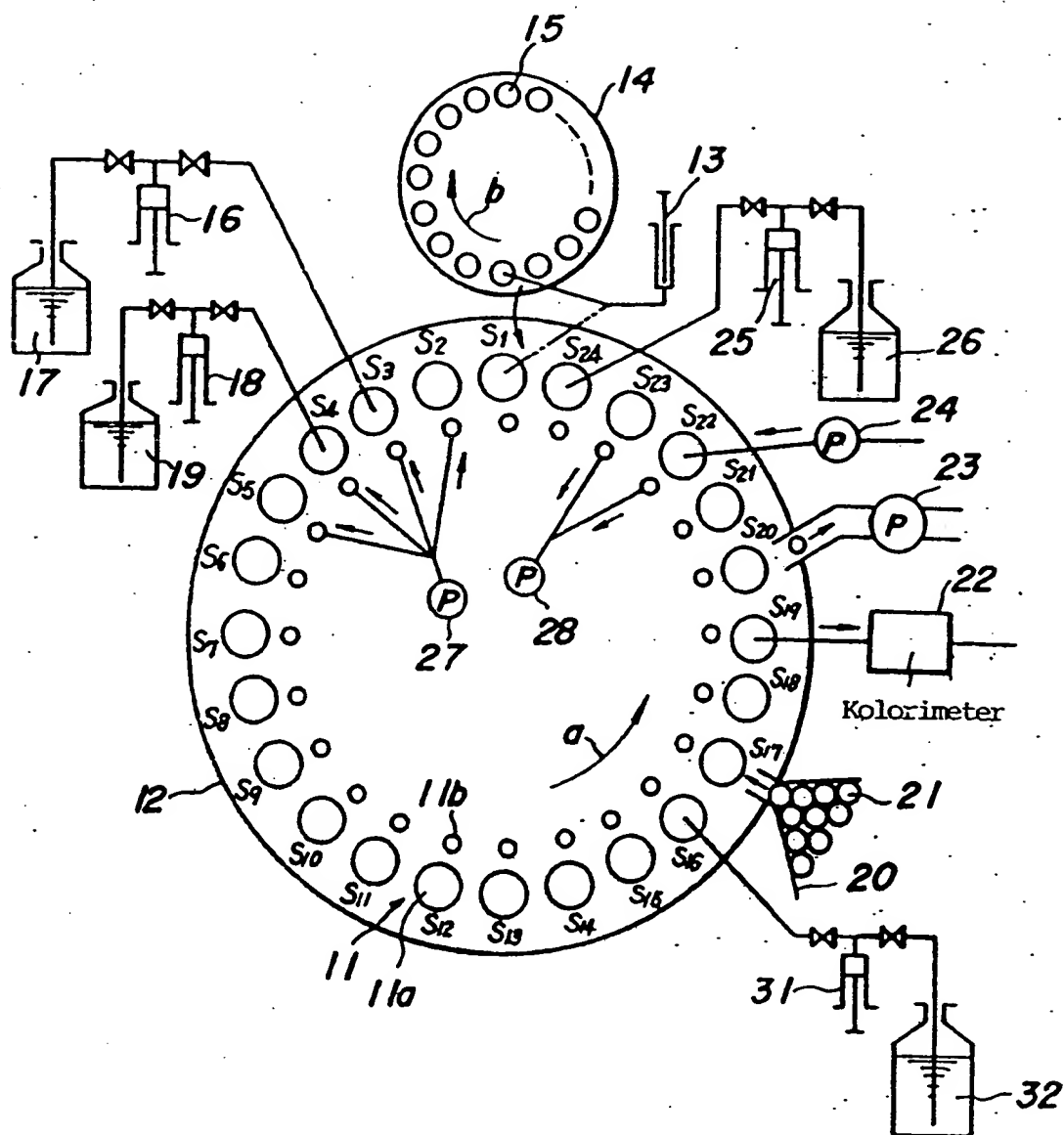




FIG. 6



71  
FIG. 5



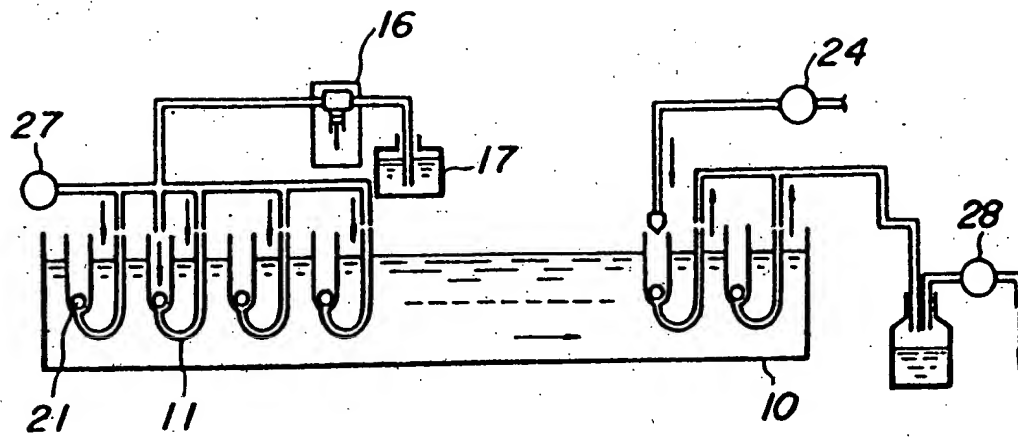
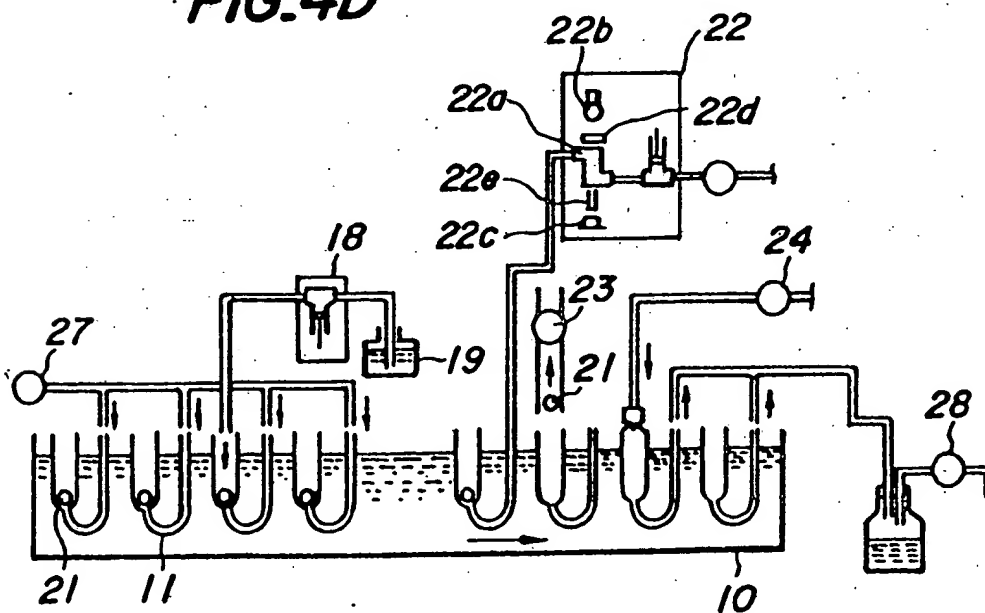
**FIG. 4C****FIG. 4D**

FIG. 4A

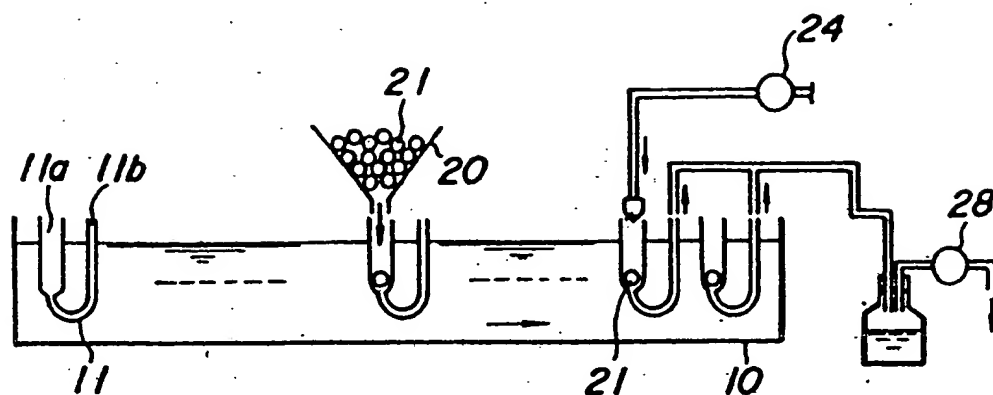
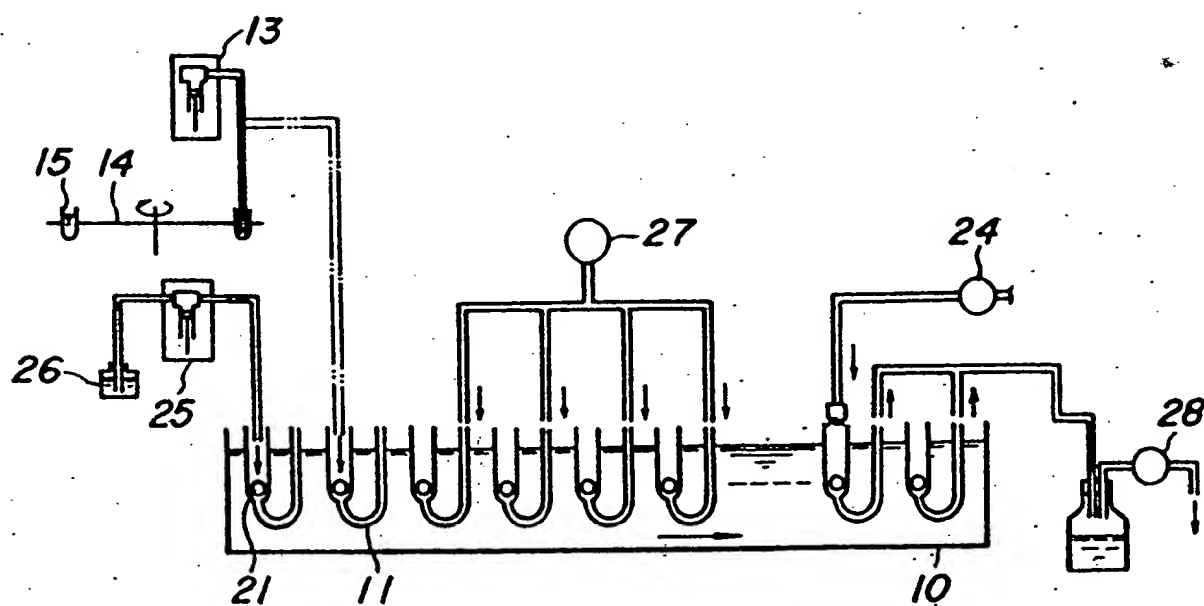
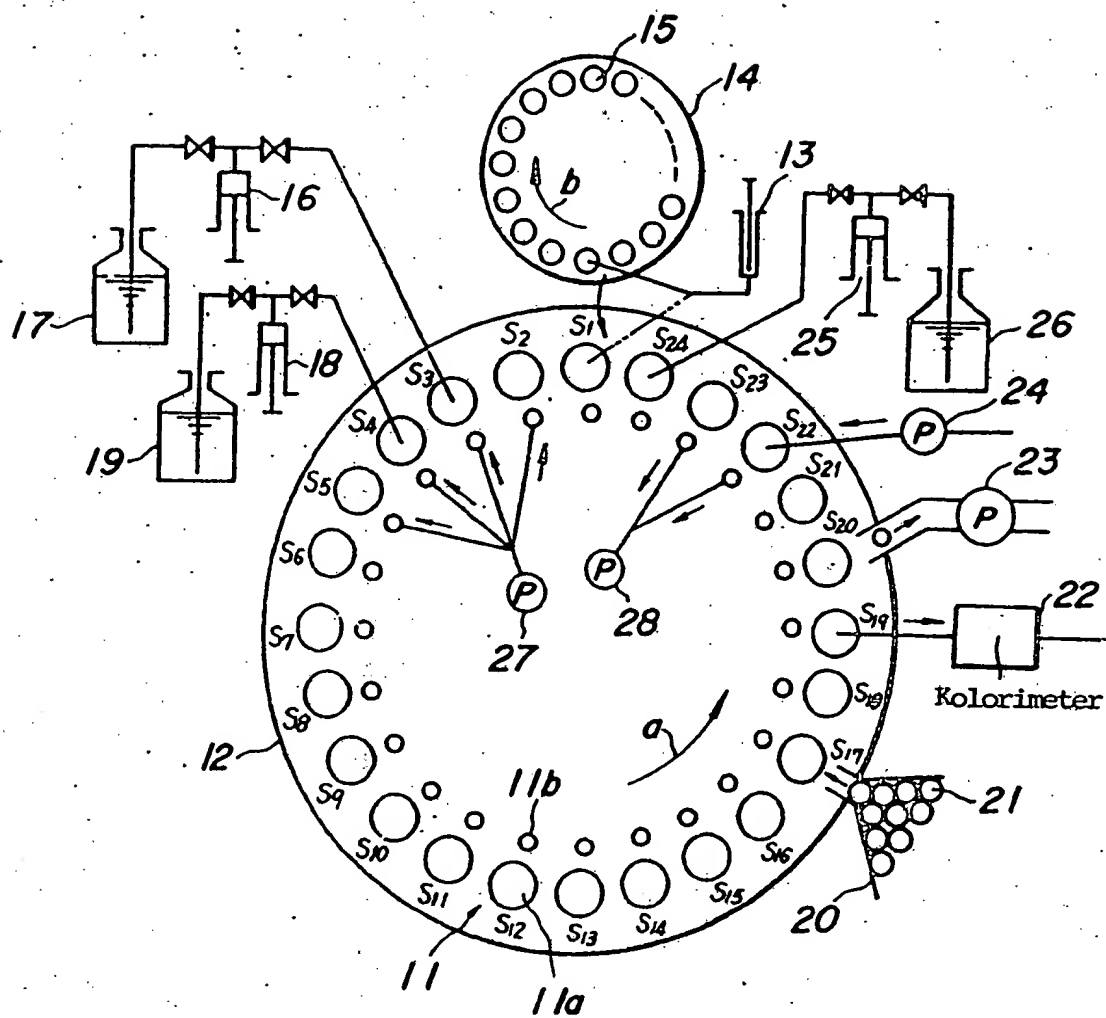


FIG. 4B



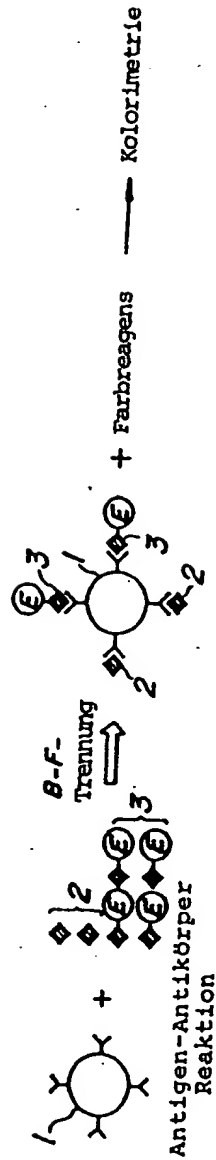
**FIG. 3**



3402304

FIG. 1

Stand der Technik



P 34 02 304.6-52  
Olympus Optical

FIG. 2

Stand der Technik

